



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 301 996**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04736644 .8**

(86) Fecha de presentación : **11.06.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1641799**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

(54) Título: **Derivados de imidazopirizinona e imidazopiridona, su obtención y su utilización como fármacos.**

(30) Prioridad: **18.06.2003 DE 103 27 439**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

(73) Titular/es:
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Inventor/es: **Eckhardt, Matthias;**
Hauel, Norbert;
Langkopf, Elke;
Himmelsbach, Frank;
Kauffmann-Hefner, Iris;
Tadayyon, Mohammad y
Mark, Michael

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

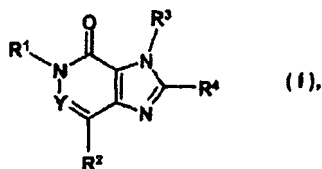
ES 2 301 996 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazopirizinona e imidazopiridona, su obtención y su utilización como fármacos.

Son objeto de la presente invención las nuevas imidazopiridazinonas e imidazopiridonas sustituidas de la fórmula general



sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas, sus profármacos y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que poseen propiedades farmacológicas valiosas, en especial un efecto inhibidor de la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV), su obtención, su utilización para la prevención o tratamiento de enfermedades o estados patológicos, que guardan relación con una mayor actividad de la DPP-IV o que pueden evitarse o mitigarse con una reducción de la actividad de la DPP-IV, en especial de la diabetes mellitus de tipo I o de tipo II, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula general (I) o una sal fisiológicamente compatible del mismo y procedimientos para su fabricación. Por los documentos US-A-5389642 y EP-A-0657454 se conocen imidazopiridazinas de estructura similar y que tienen propiedades antagonistas de la angiotensina II.

Son, pues, objeto de la presente invención los anteriores compuestos de la fórmula general I, que poseen propiedades farmacológicas valiosas, los productos farmacéuticos que contienen dichos compuestos farmacológicamente activos, su utilización y los procedimientos para su obtención.

En la anterior fórmula general I, los símbolos significan:

R^1 es un grupo alquilo C_{1-3} sustituido por un grupo R_a , en el que

R_a es un grupo 3,4-dihidro-quinolinilo, 3,4-dihidro-isoquinolinilo, 1,4-dihidroquinazolinilo, 3,4-dihidro-quinazolinilo, 1H-benzo[d][1,2]oxazinilo, 4H-benzo[e][1,3]oxazinilo, 4H-benzo[d][1,3]oxazinilo o 2H-benzo[1,4]oxazinilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y en la parte heterociclilo un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo carbonilo,

un grupo 4H-benzo[e][1,3]tiazinilo, 4H-benzo[d][1,3]tiazinilo o 2H-benzo[1,4]tiazinilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y en la parte heterociclilo un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo carbonilo y además el átomo de azufre puede estar sustituido por un grupo sulfinilo o sulfonilo,

un grupo 2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazinilo o 2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazinilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno,

un grupo 2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepinilo o 5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepinilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y en la parte heterociclilo un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo carbonilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepinilo o 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-oxazepinilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y en la parte heterociclilo un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo carbonilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]tiazepinilo o 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]-tiazepinilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y en la parte heterociclilo un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo carbonilo y el átomo de azufre puede estar sustituido por un grupo sulfinilo o sulfonilo,

ES 2 301 996 T3

un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepinilo, en el que

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno,

5 un grupo 11H-dibenzo[b,e]azepinilo o 5H-dibenzo[a,d]cicloheptenilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y el grupo metileno de la parte heterociclilo puede estar sustituido por un átomo de oxígeno o de azufre, un grupo carbonilo, sulfinilo o sulfonilo o por un grupo imino sustituido por R_x , en el que

10 R_x es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , arilo, aril-alquilo C_{1-3} , hidroxil-alquilo C_{2-4} , (alquiloxi C_{1-3})-alquilo C_{2-4} , (cicloalquiloxi C_{3-6})-alquilo C_{2-4} , amino-alquilo C_{2-4} , (alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{2-4} , di(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{2-4} , (alquil C_{1-3})-carbonilo, (alquiloxi C_{1-3})-carbonilo, (alquiloxi C_{1-3})-carbonil-alquilo C_{1-3} , arilcarbonilo, (alquil C_{1-3})-sulfonilo o aril-sulfonilo,

un grupo fenantridinilo, en el que

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno, y

20 un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridinilo, 1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridinilo, 2,3-dihidro-1H-4-aza-ciclopenta[a]naftilo o un grupo 8,9,10,11-tetrahidro-7H-6-aza-ciclohepta[a]naftilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos en cada caso por un átomo de oxígeno o un grupo carbonilo, pero en el caso de que dos grupos metileno se hayan sustituido en cada caso por un átomo de oxígeno, entonces los átomos de oxígeno tendrán que estar separados entre sí por lo menos por dos unidades metileno,

un grupo fenantrenilo, en el que

30 en cada caso de uno a tres grupos metino de la posición de 1 a 4 y de 5 a 8 pueden estar sustituidos en cada caso por un átomo de nitrógeno,

un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-fenantrenilo o un grupo 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidrofenantrenilo, en los que

35 en cada caso uno o dos grupos metileno de la posición de 1 a 4 y de 5 a 8 pueden estar sustituidos en cada caso por un átomo de oxígeno o por un grupo carbonilo, pero en el caso de que dos grupos metileno se hayan sustituido en cada caso por un átomo de oxígeno, entonces los átomos de oxígeno tendrán que estar separados entre sí por lo menos por dos unidades metileno,

40 un grupo 5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepinilo, tieno[3,2-b][1,4]benzoxazepinilo, 5H-dibenzo[d,f][1,3]diazepinilo o un grupo 5-oxa-7-aza-dibenzo[a,c]-cicloheptenilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar sustituidos en cada caso por un átomo de nitrógeno,

45 un grupo nafto[1,2-d]oxazolilo, nafto[2,1-d]oxazolilo, nafto[1,2-d]tiazolilo, nafto[2,1-d]tiazolilo, nafto[1,2-d]imidazolilo, nafto[1,2-b]furanilo o nafto[2,1-b]furanilo, en los que en cada caso

en la parte naftilo de uno a tres grupos metino pueden estar sustituidos en cada caso por un átomo de nitrógeno,

50 o un grupo furo[3,2-c]isoquinolinilo, pirazolo[1,5-c]quinazolinilo o 1H-pirimidinilo,

dichos grupos metileno y metino de los restos R_a mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por los grupos de R^{10} a R^{13} y además por un grupo alquilo C_{1-3} y los grupos imino de los restos R_a mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por los restos R_x definidos anteriormente y

55 R^{10} es un átomo de hidrógeno,

un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

60 un grupo alquilo C_{1-4} , hidroxil o alquiloxi C_{1-4} ,

un grupo nitro, amino, (alquil C_{1-3})-amino, di(alquil C_{1-3})-amino, ciano-(alquil C_{1-3})-amino, N-(ciano-alquil C_{1-3})-N-(alquil C_{1-3})-amino, (alquiloxi C_{1-3})-carbonil-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo,

65 un grupo (alquil C_{1-3})-carbonilamino, arilcarbonilamino, aril-(alquil C_{1-3})-carbonilamino, (alquiloxi C_{1-3})-carbonilamino, aminocarbonilamino, (alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino, di(alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino, pirrolidin-1-il-carbonilamino, piperidin-1-il-carbonilamino, morfolin-4-il-carbonilamino, piperazin-1-il-car-

bonilamino o 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-carbonilamino, (alquil C₁₋₃)-sulfonilamino, bis-((alquil C₁₋₃)-sulfonil)-amino, aminosulfonilamino, (alquil C₁₋₃)-amino-sulfonilamino, di(alquil C₁₋₃)-amino-sulfonilamino, pirrolidin-1-il-sulfonilamino, piperidin-1-il-sulfonilamino, morfolin-4-il-sulfonilamino, piperazin-1-il-sulfonilamino o 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-sulfonilamino, (alquil C₁₋₃-amino)tiocarbonilamino, ((alquiloxi C₁₋₃)-carbonilamino)carbonilamino, arilsulfonilamino o aril-(alquil C₁₋₃)-sulfonilamino,

un grupo N-(alquil C₁₋₃)-(alquil C₁₋₃)-carbonilamino, N-(alquil C₁₋₃)-arilcarbonilamino, N-(alquil C₁₋₃)-aril-(alquil C₁₋₃)-carbonilamino, N-(alquil C₁₋₃)-(alquiloxi C₁₋₃)-carbonilamino, N-(aminocarbonil)-(alquil C₁₋₃)-amino, N-((alquil C₁₋₃)-aminocarbonil)-(alquil C₁₋₃)-amino, N-[di-(C₁₋₃-alquil)aminocarbonil]-(alquil C₁₋₃)-amino, N-(alquil C₁₋₃)-(alquil C₁₋₃)-sulfonilamino, N-(alquil C₁₋₃)-arilsulfonilamino, o N-(alquil C₁₋₃)-aril-(alquil C₁₋₃)-sulfonilamino,

un grupo 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo o 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo, en el que el átomo de nitrógeno de la posición 3 puede estar sustituido en cada caso por un grupo metilo o etilo,

un grupo ciano, carboxi, (alquiloxi C₁₋₃)-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo o 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-carbonilo,

un grupo (alquil C₁₋₃)-carbonilo o un grupo arilcarbonilo,

un grupo carboxi-alquilo C₁₋₃, (alquiloxi C₁₋₃)-carbonil-alquilo C₁₋₃, ciano-alquilo C₁₋₃, aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)-aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, pirrolidin-1-il-carbonil-alquilo C₁₋₃, piperidin-1-il-carbonil-alquilo C₁₋₃, morfolin-4-il-carbonil-alquilo C₁₋₃, piperazin-1-il-carbonil-alquilo C₁₋₃ o 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C₁₋₃,

un grupo carboxi-alquiloxi C₁₋₃, (alquiloxi C₁₋₃)-carbonil-alquiloxi C₁₋₃, ciano-alquiloxi C₁₋₃, aminocarbonil-alquiloxi C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-aminocarbonil-alquiloxi C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)-aminocarbonil-alquiloxi C₁₋₃, pirrolidin-1-il-carbonil-alquiloxi C₁₋₃, piperidin-1-il-carbonil-alquiloxi C₁₋₃, morfolin-4-il-carbonil-alquiloxi C₁₋₃, piperazin-1-il-carbonil-C₁₋₃-alquiloxi o 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-carbonil-alquiloxi C₁₋₃,

un grupo hidroxialquilo C₁₋₃, (alquiloxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, amino-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃, pirrolidin-1-il-alquilo C₁₋₃, piperidin-1-il-alquilo C₁₋₃, morfolin-4-il-alquilo C₁₋₃, piperazin-1-il-alquilo C₁₋₃ o 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-alquilo C₁₋₃,

un grupo hidroxialquiloxi C₁₋₃, (alquiloxi C₁₋₃)-alquiloxi C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-sulfanil-alquiloxi C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-sulfinil-alquiloxi C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-sulfonil-alquiloxi C₁₋₃, amino-alquiloxi C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquiloxi C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)-amino-alquiloxi C₁₋₃, pirrolidin-1-il-alquiloxi C₁₋₃, piperidin-1-il-alquiloxi C₁₋₃, morfolin-4-il-alquiloxi C₁₋₃, piperazin-1-il-alquiloxi C₁₋₃-alquiloxi o 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-alquiloxi C₁₋₃,

un grupo mercapto, (alquil C₁₋₃)-sulfanilo, (alquil C₁₋₃)-sulfinilo, (alquil C₁₋₃)-sulfonilo, (alquil C₁₋₃)-sulfoniloxi, arilsulfoniloxi, trifluormetilsulfanilo, trifluormetilsulfinilo o trifluormetilsulfonilo,

un grupo sulfo, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₃)-aminosulfonilo, di(alquil C₁₋₃)-aminosulfonilo, pirrolidin-1-il-sulfonilo, piperidin-1-il-sulfonilo, morfolin-4-il-sulfonilo, piperazin-1-il-sulfonilo o 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-il-sulfonilo,

un grupo metilo o metoxi sustituido por 1-3 átomos de flúor,

un grupo etilo o etoxi sustituido por 1-5 átomos de flúor,

un grupo alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄,

un grupo alquenoiloxi C₃₋₄ o alquinoiloxi C₃₋₄,

un grupo cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquiloxi C₃₋₆,

un grupo (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃ o (cicloalquil C₃₋₆)-alquiloxi C₁₋₃ o

un grupo arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁₋₃ o aril-alquiloxi C₁₋₃,

R¹¹ y R¹², que pueden ser iguales o diferentes, son en cada caso un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo alquilo C₁₋₃, trifluormetilo, hidroxil, alquiloxi C₁₋₃ o ciano, o

R¹¹ junto con R¹², en el supuesto de que estén unidos a átomos de carbono contiguos, pueden ser un grupo metilendioxi, difluormetilendioxi, etilendioxi o un grupo alqueno C₃₋₅ lineal y

ES 2 301 996 T3

- R¹³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo trifluormetilo, alquilo C₁₋₃ o alquiloxi C₁₋₃,
- 5 R² es un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro,
un grupo alquilo C₁₋₆,
un grupo alqueno C₂₋₄,
10 un grupo alquino C₃₋₄,
un grupo cicloalquilo C₃₋₆,
un grupo (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃,
- 15 un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrofuranilmetilo o tetrahidropiranilmetilo,
un grupo arilo,
- 20 un grupo aril-alquilo C₁₋₄,
un grupo aril-alqueno C₂₋₃,
un grupo arilcarbonilo,
- 25 un grupo arilcarbonil-alquilo C₁₋₂,
un grupo heteroarilo,
- 30 un grupo heteroaril-alquilo C₁₋₃,
un grupo furanilcarbonilo, tienilcarbonilo, tiazolilcarbonilo o piridilcarbonilo,
un grupo furanilcarbonilmetilo, tienilcarbonilmetilo, tiazolilcarbonilmetilo o piridilcarbonilmetilo,
- 35 un grupo (alquil C₁₋₄)-carbonilo,
un grupo (alquil C₁₋₄)-carbonil-alquilo C₁₋₂,
un grupo (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo,
- 40 un grupo (cicloalquil C₃₋₆)-carbonil-alquilo C₁₋₂,
un grupo aril-A o aril-A-alquilo C₁₋₃, dicho A es un átomo de oxígeno o de azufre, un grupo imino, (alquil C₁₋₃)-imino, sulfinilo o sulfonilo,
- 45 un grupo R_b, dicho
- R_b es un grupo ciano, carboxi, (alquiloxi C₁₋₃)-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C₁₋₃)-amino-carbonilo, di (alquil C₁₋₃)-amino-carbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, 4-etilpiperazin-1-ilcarbonilo, hidroxilo, mercapto, alquiloxi C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-sulfenilo, (alquil C₁₋₃)-sulfinilo, (alquil C₁₋₃)-sulfonilo, amino, (alquil C₁₋₃)-amino, di(alquil C₁₋₃)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o 4-etilpiperazin-1-ilo,
- 50 o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido por un grupo R_b, dicho R_b tiene el significado definido anteriormente,
- 55 Y es un átomo de nitrógeno o un grupo de la fórmula C-R⁵, dicho R⁵ tiene el significado de R² y en cada caso uno de los dos restos R² y R⁵ tiene que ser un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃,
- 60 R³ es un grupo alquilo C₃₋₈,
un grupo alquilo C₁₋₃ sustituido por un grupo R_c, dicho
- R_c es un grupo cicloalquilo C₃₋₇ eventualmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,
- 65 un grupo cicloalqueno C₅₋₇ eventualmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,
un grupo arilo o

ES 2 301 996 T3

un grupo furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, dichos restos heterocíclicos recién mencionados pueden estar sustituidos en cada caso por uno o dos grupos alquilo C_{1-3} o por un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o por un grupo trifluorometilo, ciano o alquiloxi C_{1-3} ,

5 un grupo alqueno C_{3-8} ,
un grupo alqueno C_{3-6} sustituido por un átomo de flúor, cloro o bromo o por un grupo trifluorometilo,

10 un grupo alquino C_{3-8} ,

un grupo arilo o

un grupo aril-alqueno C_{2-4} ,

15 y

R^4 es un grupo azetidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, que está sustituido en la posición 3 por un grupo amino, (alquil C_{1-3})-amino o un grupo di(alquil C_{1-3})-amino y puede estar sustituido además por uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ,

20 un grupo piperidin-1-ilo o hexahidroazepin-1-ilo, que está sustituido en la posición 3 o en la posición 4 por un grupo amino, (alquil C_{1-3})-amino o un di(alquil C_{1-3})-amino y puede estar sustituido además por uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ,

25 un grupo 3-amino-piperidin-1-ilo, en el que la parte piperidin-1-ilo está sustituida además por un grupo aminocarbonilo, (alquil C_{1-2})-aminocarbonilo, di(alquil C_{1-2})-aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, (2-ciano-pirrolidin-1-il)-carbonilo, tiazolidin-3-il-carbonilo, (4-cianotiazolidin-3-il)carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo o morfolin-4-il-carbonilo,

30 un grupo 3-amino-piperidin-1-ilo, en el que la parte piperidin-1-ilo está sustituida además en la posición 4 o en la posición 5 por un grupo hidroxilo o metoxilo,

un grupo 3-amino-piperidin-1-ilo, en el que el grupo metileno de la posición 2 o de la posición 6 está sustituido por un grupo carbonilo,

35 un grupo piperidin-1-ilo o hexahidroazepin-1-ilo sustituido en la posición 3 por un grupo amino, (alquil C_{1-3})-amino o di(alquil C_{1-3})-amino, en los que en cada caso dos átomos de hidrógeno del esqueleto carbonado del grupo piperidin-1-ilo o hexahidroazepin-1-ilo se han sustituido por un puente alqueno de cadena lineal, este puente contiene de 2 a 5 átomos de carbono, en el caso de que los dos átomos de hidrógeno se hallen sobre el mismo átomo de carbono, o contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en el caso de que los átomos de hidrógeno se hallen en átomos de carbono contiguos, o contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en el caso de que los átomos de hidrógeno se hallen en átomos de carbono, separados por un átomo, contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el caso de que los dos átomos de hidrógeno se hallen en átomos de carbono, que están separados por dos átomos,

45 un grupo azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o hexahidroazepin-1-ilo, que está sustituido por un grupo amino-alquilo C_{1-3} , (alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} o un grupo di(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} ,

50 un grupo piperazin-1-ilo o [1,4]diazepan-1-ilo eventualmente sustituido en su esqueleto carbonado por uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ,

un grupo 3-imino-piperazin-1-ilo, 3-imino-[1,4]diazepan-1-ilo o 5-imino-[1,4]diazepan-1-ilo eventualmente sustituido en su esqueleto carbonado por uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ,

55 un grupo [1,4]diazepan-1-ilo (que en la posición 6 está sustituido por un grupo amino), eventualmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ,

un grupo cicloalquilo C_{3-7} , que está sustituido por un grupo amino, (alquil C_{1-3})-amino o di(alquil C_{1-3})-amino,

60 un grupo cicloalquilo C_{3-7} , que está sustituido por un grupo amino-alquilo C_{1-3} , (alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} o un grupo di(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} ,

un grupo (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-2} , en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino, (alquil C_{1-3})-amino o di(alquil C_{1-3})-amino,

65 un grupo (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-2} , en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino-alquilo C_{1-3} , (alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} o un grupo di(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} ,

ES 2 301 996 T3

un grupo (cicloalquil C₃₋₇)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino, en tal caso los dos átomos de nitrógeno de la parte cicloalquilo están separados por lo menos por dos átomos de carbono,

un grupo N-(cicloalquil C₃₋₇)-N-(alquil C₁₋₃)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino, en tal caso los dos átomos de nitrógeno de la parte cicloalquilo están separados por lo menos por dos átomos de carbono,

un grupo (cicloalquil C₃₋₇)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ o un grupo di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,

un grupo N-(cicloalquil C₃₋₇)-N-(alquil C₁₋₃)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ o un grupo di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,

un grupo (cicloalquil C₃₋₇)-(alquil C₁₋₂)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino,

un grupo N-(cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₂)-N-(alquil C₁₋₂)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino,

un grupo (cicloalquil C₃₋₇)-(alquil C₁₋₂)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ o un grupo di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,

un grupo N-(cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₂)-N-(alquil C₁₋₂)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ o un grupo di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,

un grupo R¹⁹-(alquil C₂₋₄)-amino, en el que R¹⁹ está separada por lo menos por dos átomos de carbono del átomo de nitrógeno de la parte (alquil C₂₋₄)-amino y

R¹⁹ es un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino,

un grupo R¹⁹-(alquil C₂₋₄)-amino, en el que el átomo de nitrógeno de la parte (alquil C₂₋₄)-amino está sustituida por un grupo alquilo C₁₋₃ y R¹⁹ está separado por lo menos por dos átomos de carbono del átomo de nitrógeno de la parte (alquil C₂₋₄)-amino, dicho R¹⁹ tiene el significado definido anteriormente,

un grupo amino sustituido por un resto R²⁰, en el que

R²⁰ es un grupo azetidin-3-ilo, azetidin-2-ilmetilo, azetidin-3-ilmetilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo o piperidin-4-ilmetilo, dichos restos mencionados para R²⁰ pueden estar sustituidos en cada caso por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,

un grupo amino sustituido por el resto R²⁰ y un grupo alquilo C₁₋₃, dicho R²⁰ tiene el significado definido anteriormente, los restos mencionados para R²⁰ pueden estar sustituidos en cada caso por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,

un grupo R¹⁹-alquilo C₃₋₄, en el que la parte alquilo C₃₋₄ es lineal y además puede estar sustituida por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, dicho R¹⁹ tiene el significado definido anteriormente,

un grupo 3-amino-2-oxo-piperidin-5-ilo o 3-amino-2-oxo-1-metil-piperidin-5-ilo, un grupo pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, hexahidroazepin-3-ilo o hexahidroazepin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino,

o un grupo azetidin-2-il-alquilo C₁₋₂, azetidin-3-il-alquilo C₁₋₂, pirrolidin-2-il-alquilo C₁₋₂, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-3-il-alquilo C₁₋₂, piperidin-2-il-alquilo C₁₋₂, piperidin-3-ilo, piperidin-3-il-alquilo C₁₋₂, piperidin-4-ilo o piperidin-4-il-alquilo C₁₋₂, los grupos recién mencionados pueden estar sustituidos en cada caso por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,

se entiende por los grupos arilo aludidos en la definición de los restos antes mencionados a los restos fenilo y naftilo, que pueden estar mono- o disustituidos por R_h, dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y R_h es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo trifluorometilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, amino-sulfonilo, metilsulfonilo, acetilamino, metilsulfonilamino, alquilo C₁₋₃, ciclopropilo, etenilo, etinilo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₃, difluorometoxi o trifluorometoxi,

se debe entender por heteroarilo mencionado en la definición de los restos antes aludidos un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo,

o un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo o piridilo, en el que uno o dos grupos metino se han sustituido por átomos de nitrógeno,

ES 2 301 996 T3

o un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en el que de uno a tres grupos metino se han sustituido por átomos de nitrógeno,

y los heteroarilos antes citados pueden estar mono- o disustituidos por R_n , dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y R_n tiene el significado definido anteriormente,

y, si no se dice otra cosa, los restos alquilo, alquenilo y alquinilo antes citados pueden ser lineales o ramificados,

y los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas, sus profármacos y sus sales.

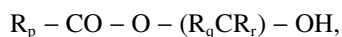
Los compuestos de la anterior fórmula general I, que contienen uno o más restos que pueden descomponerse “*in vivo*”, son los llamados profármacos.

Los grupos carboxi mencionados en la definición de los restos aludidos anteriormente pueden estar sustituidos con un grupo, que “*in vivo*” puede convertirse en un grupo carboxi, o por un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas.

Además, los restos amino e imino mencionados en la definición de los restos antes aludidos pueden sustituirse por un resto que puede descomponerse “*in vivo*”.

Los grupos de este tipo se describen por ejemplo en el documento WO 98/46576 y en el artículo de N.M. Nielsen y col., en International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85, 1987.

Se entiende por un grupo convertible “*in vivo*” en un grupo carboxi por ejemplo un grupo hidroximetilo, un grupo carboxi esterificado con un alcohol, en el que la parte alcohólica es con preferencia un alkanol C_{1-6} , un fenil-alkanol C_{1-3} , un cicloalcanol C_{3-9} , dicho cicloalcanol C_{5-8} puede estar sustituido además por uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , un cicloalcanol C_{5-8} , en el que un grupo metileno de la posición 3 ó 4 está sustituido por un átomo de oxígeno o por un grupo imino eventualmente sustituido por un grupo alquilo C_{1-3} , fenil-alquilo C_{1-3} , fenil-(alquiloxi C_{1-3})-carbonilo o alcanofilo C_{2-6} y además la parte cicloalcanol puede estar sustituida por uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , un cicloalquenol C_{4-7} , un alquenol C_{3-5} , un fenil-alquenol C_{3-5} , un alquinol C_{3-5} o fenil- C_{3-5} -alquinol, con la condición de que no salga ningún enlace hacia un átomo de oxígeno desde un átomo de carbono, que soporte un doble o un triple enlace, un (cicloalquil C_{3-8})-alkanol C_{1-3} , un bicicloalcanol que tenga un total de 8 a 10 átomos de carbono, que en la parte bicicloalquilo puede estar sustituido además por uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , un 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranol o un alcohol de la fórmula



en el que

R_p es un grupo alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-7} , alquiloxi C_{1-8} , cicloalquiloxi C_{5-7} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-3} ,

R_q es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-7} o fenilo y

R_r es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , un grupo cargado negativamente en condiciones fisiológicas, por ejemplo un grupo tetrazol-5-ilo, fenilcarbonilaminocarbonilo, trifluormetilcarbonilaminocarbonilo, (alquil C_{1-6})-sulfonilamino, fenilsulfonilamino, bencilsulfonilamino, trifluormetilsulfonilamino, (alquil C_{1-6})-sulfonilaminocarbonilo, fenilsulfonilaminocarbonilo, bencilsulfonilaminocarbonilo o perfluor-(alquil C_{1-6})-sulfonilaminocarbonilo

y se entiende por un resto que puede descomponerse “*in vivo*” a partir de un grupo imino o amino, por ejemplo un grupo hidroxil, un grupo acilo, por ejemplo un grupo fenilcarbonilo eventualmente mono- o disustituido por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, por grupos alquilo C_{1-3} o alquiloxi C_{1-3} , dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos, un grupo piridinofilo o un grupo alcanofilo C_{1-16} , por ejemplo el grupo formilo, acetilo, propionilo, butanofilo, pentanofilo o hexanofilo, un grupo 3,3,3-tricloropropionilo o aliloxycarbonilo, un grupo (alquiloxi C_{1-16})-carbonilo o (alquil C_{1-16})-carboniloxi, cuyos átomos de hidrógeno pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor o de cloro, por ejemplo el metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, hexoxycarbonilo, octiloxycarbonilo, noniloxycarbonilo, deciloxycarbonilo, undeciloxycarbonilo, dodeciloxycarbonilo, hexadeciloxycarbonilo, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, 2,2,2-tricloroetilcarboniloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, butilcarboniloxi, tert-butilcarboniloxi, pentilcarboniloxi, hexilcarboniloxi, octilcarboniloxi, nonilcarboniloxi, decilcarboniloxi, undecilcarboniloxi, dodecilcarboniloxi o hexadecilcarboniloxi, un grupo fenil-(alquiloxi C_{1-6})-carbonilo, por ejemplo el grupo benciloxycarbonilo, feniletoxycarbonilo o fenilpropoxycarbonilo, un grupo 3-amino-propionilo, en el que el grupo amino puede estar mono- o disustituido por grupos C_{1-6} -alquilo o cicloalquilo C_{3-7} y los sustituyentes pueden ser iguales o distintos, un grupo (alquil C_{1-3})-sulfonil-(alquiloxi C_{2-4})-carbonilo, (alquiloxi C_{1-3})-(alquiloxi C_{2-4})-(alquiloxi C_{2-4})-carbonilo, un grupo R_p -CO-O-($R_q CR_r$)-O-CO-, (alquil C_{1-6})-CO-NH-($R_s CR_t$)-O-CO- o (alquil C_{1-6})-CO-O-($R_s CR_t$)-(O-CO), en los que

ES 2 301 996 T3

de R_p a R_t tienen los significados definidos anteriormente, R_s y R_t, que pueden ser iguales o distintos, son átomos de hidrógeno o grupos alquilo C₁₋₃.

Por lo demás, las partes alquilo y alquiloxi, que contienen más de 2 átomos de carbono, mencionadas en las definiciones anteriores y posteriores incluyen también, si no se indica lo contrario, a los isómeros ramificados, por ejemplo el isopropilo, tert-butilo, isobutilo, etc.

Son preferidos los compuestos de la anterior fórmula general I, en la que

R¹ es un grupo metilo sustituido por un grupo R_a, en el que

R_a significa un grupo 3,4-dihidro-quinolinilo,

un grupo 3,4-dihidro-isoquinolinilo,

un grupo 1,4-dihidro-quinazolinilo o 4-oxo-1,4-dihidro-quinazolinilo,

un grupo 3,4-dihidro-quinazolinilo o 4-oxo-3,4-dihidro-quinazolinilo,

un grupo 1H-benzo[d][1,2]oxazinilo o 1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazinilo,

un grupo 4H-benzo[e][1,3]oxazinilo o 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazinilo,

un grupo 4H-benzo[d][1,3]oxazinilo o 4-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazinilo,

un grupo 2H-benzo[1,4]oxazinilo o 2-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinilo,

un grupo 4H-benzo[e][1,3]tiazinilo o 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]tiazinilo,

un grupo 4H-benzo[d][1,3]tiazinilo o 2H-benzo[1,4]tiazinilo,

un grupo 2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazinilo o 2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazinilo,

un grupo 2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepinilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepinilo,

un grupo 4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepinilo o 4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepinilo,

un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepinilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepinilo o 2,3-dihidro-benzo[b](1,4)-oxazepinilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]tiazepinilo o 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-tiazepinilo,

un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepinilo,

un grupo 11H-dibenzo[b,e]azepinilo o 11-oxo-11H-dibenzo(b,e)azepinilo,

un grupo 11H-benzo[e]pirido[3,2-b]azepinilo o un grupo 5H-1,9,10-triaza-dibenzo[a,d]cicloheptenilo,

un grupo 5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepinilo o dibenzo[b,f][1,4]oxazepinilo,

un grupo dibenzo[b,f][1,4]tiazepinilo, 5-oxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepinilo o 5,5-dioxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepinilo,

un grupo 5H-dibenzo[a,d]cicloheptenilo o 5H-dibenzo[b,f]azepinilo,

un grupo fenantridinilo, benzo[c][1,5]naftiridinilo, benzo[h][1,6]naftiridinilo, benzo[c][1,8]naftiridinilo, benzo[f][1,7]naftiridinilo o 1,5,9-triaza-fenantrenilo,

un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridinilo, 1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridinilo, 2,3-dihidro-1H-4-azaciclopenta[a]naftilo o 8,9,10,11-tetrahidro-7H-6-aza-ciclohepta[a]naftilo,

un grupo 2,3-dihidro-1H-4-oxa-10-aza-fenantrenilo o 1-oxo-2,3-dihidro-1H-4-oxa-10-aza-fenantrenilo,

un grupo fenantrenilo, benzo[h]quinolinilo, benzo[f]quinolinilo o benzo[f]quinoxalinilo,

un grupo 5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepinilo, tieno[3,2-b][1,4]benzoxazepinilo, 5H-dibenzo[d,f][1,3]diazepinilo o 5-oxa-7-aza-dibenzo[a,c]-cicloheptenilo,

un grupo nafto[1,2-d]oxazolilo, nafto[2,1-d]oxazolilo, nafto[1,2-d]tiazolilo, nafto[2,1-d]tiazolilo, nafto[1,2-d]imidazolilo, nafto[1,2-b]furanilo o nafto[2,1-b]furanilo, o

ES 2 301 996 T3

un grupo furo[3,2-c]isoquinolinilo, pirazolo[1,5-c]quinazolinilo o 1H-pirimidinilo,

dichos grupos benzo de los restos R_a mencionados anteriormente están sustituidos por los restos de R^{10} a R^{13} y las unidades alquileo de los restos R_a mencionados anteriormente pueden estar sustituidas por uno o dos átomos de flúor o por uno o dos restos alquilo C_{1-3} o (alquiloxi C_{1-3})-carbonilo y los grupos imino de los restos R_a mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por un grupo alquilo C_{1-3} y

R^{10} significa un átomo de hidrógeno,

un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo alquilo C_{1-3} o ciclopropilo,

un grupo hidroxilo, alquiloxi C_{1-3} o ciclopropiloxi,

un grupo nitro, amino, (alquil C_{1-3})-amino o di(alquil C_{1-3})-amino,

un grupo (alquil C_{1-3})-carbonilamino o (alquil C_{1-3})-sulfonilamino,

un grupo ciano, carboxi, (alquiloxi C_{1-3})-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C_{1-3})-aminocarbonilo o di(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo,

un grupo mercapto, (alquil C_{1-3})-sulfanilo, (alquil C_{1-3})-sulfinilo, (alquil C_{1-3})-sulfonilo o aminosulfonilo o

un grupo difluormetilo, trifluormetilo, difluormetoxi- o trifluormetoxi y

R^{11} , R^{12} y R^{13} , que pueden ser iguales o distintos, significan en cada caso un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, trifluormetilo o metoxi,

R^2 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C_{1-3} , ciclopropilo, trifluormetilo, cianometilo o 2-cianoetilo,

Y es un átomo de nitrógeno o un grupo de la fórmula $C-R^5$, dicho R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ,

R^3 un grupo 2-buten-1-ilo o 3-metil-2-buten-1-ilo,

un grupo 1-buten-1-ilo,

un grupo 2-buten-1-ilo o

un grupo 1-ciclopenten-1-ilmetilo

y

R^4 es un grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

y, si no se indica lo contrario, los grupos alquilo mencionados anteriormente pueden ser lineales o ramificados,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Son especialmente preferidos los compuestos de la anterior fórmula general I, en los que

R^1 es un grupo metilo sustituido por un grupo R_a , dicho

R_a significa un grupo 3,4-dihidro-quinolin-2-ilo,

un grupo 3,4-dihidro-isoquinolin-1-ilo,

un grupo 1,4-dihidro-quinazolin-2-ilo o 4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-ilo,

un grupo 3,4-dihidro-quinazolin-2-ilo o 4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilo,

un grupo 1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-ilo o 1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-ilo,

un grupo 4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ilo o 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ilo,

un grupo 4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilo o 4-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilo,

ES 2 301 996 T3

un grupo 2H-benzo[1,4]oxazin-3-ilo o 2-oxo-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ilo,
 un grupo 4H-benzo[e][1,3]tiazin-2-ilo o 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]tiazin-2-ilo,
 un grupo 4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilo o 2H-benzo[1,4]tiazin-3-ilo,
 un grupo 2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-ilo o 2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazin-4-ilo,
 un grupo 2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ilo,
 un grupo 4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-ilo o 4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-ilo,
 un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ilo,
 un grupo 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ilo o 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-oxazepin-4-ilo,
 un grupo 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]tiazepin-5-ilo o 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-tiazepin-4-ilo,
 un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepin-2-ilo,
 un grupo 11H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilo o 11-oxo-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilo,
 un grupo 11H-benzo[e]pirido[3,2-b]azepin-6-ilo o un grupo 5H-1,9,10-triazadibenzo[a,d]ciclohepten-11-ilo,
 un grupo 5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ilo o dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilo,
 un grupo dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 5-oxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo o 5,5-dioxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo,
 un grupo 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ilo o 5H-dibenzo[b,f]azepin-10-ilo,
 un grupo fenantridin-6-ilo, benzo[c][1,5]naftiridin-6-ilo, benzo[h][1,6]naftiridin-5-ilo, benzo[c][1,8]naftiridin-6-ilo, benzo[f][1,7]naftiridin-5-ilo o 1,5,9-triaza-fenantren-10-ilo,
 un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridin-6-ilo, 1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridin-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-4-aza-ciclopenta[a]naft-5-ilo o 8,9,10,11-tetrahidro-7H-6-aza-ciclohepta[a]naft-5-ilo,
 un grupo 2,3-dihidro-1H-4-oxa-10-aza-fenantren-9-ilo o 1-oxo-2,3-dihidro-1H-4-oxa-10-aza-fenantren-9-ilo,
 un grupo fenantren-9-ilo, benzo[h]quinolin-6-ilo, benzo[f]quinolin-6-ilo o benzo[f]quinoxalin-6-ilo,
 un grupo 5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11-ilo, tieno[3,2-b][1,4]benzoxazepin-9-ilo, 5H-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-ilo o 5-oxa-7-aza-dibenzo[a,c]ciclohepten-6-ilo,
 un grupo nafto[1,2-d]oxazol-2-ilo, nafto[2,1-d]oxazol-2-ilo, nafto[1,2-d]tiazol-2-ilo, nafto[2,1-d]tiazol-2-ilo, nafto[1,2-d]imidazol-2-ilo, nafto[1,2-b]furan-2-ilo o nafto[2,1-b]furan-2-ilo, o
 un grupo furo[3,2-c]isoquinolin-5-ilo, pirazolo[1,5-c]quinazolin-5-ilo o 1H-pirimidin-2-ilo,

dichos grupos benzo de los restos R_a mencionados anteriormente están sustituidos por los grupos de R^{10} a R^{13} y las unidades alquileo de los restos R_a mencionados anteriormente pueden estar sustituidas por uno o dos átomos de flúor o por uno o dos metilos y los grupos imino de los restos R_a mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por un grupo metilo y

R^{10} significa un átomo de hidrógeno,

un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo metilo o etilo,

un grupo hidroxilo, metoxi- o etoxi o

un grupo difluormetilo, trifluormetilo, difluormetoxi, o trifluormetoxi y

R^{11} , R^{12} y R^{13} , que pueden ser iguales o distintos, significan en cada caso un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo metilo, trifluormetilo o metoxi,

R^2 significa un átomo de hidrógeno o

ES 2 301 996 T3

un grupo metilo, cianometilo, trifluormetilo, etilo, 2-ciano-etilo, propilo, ciclopropilo o isopropilo,

Y es un átomo de nitrógeno o un grupo de la fórmula C-R⁵, dicho R⁵ significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo,

R³ significa un grupo 2-buten-1-ilo o 3-metil-2-buten-1-ilo,

un grupo 1-buten-1-ilo,

un grupo 2-buten-1-ilo o

un grupo 1-ciclopenten-1-ilmetilo

y

R⁴ significa un grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Son muy especialmente preferidos los compuestos de la anterior fórmula general I, en los que

R¹ significa un grupo 4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilmetilo,

un grupo dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilmetilo,

un grupo fenantridin-6-ilmetilo,

un grupo fenantren-9-ilmetilo o

un grupo nafto[1,2-d]oxazol-2-ilmetilo o nafto[2,1-d]oxazol-2-ilmetilo,

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

Y es un átomo de nitrógeno,

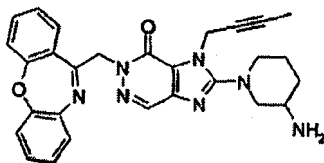
R³ es un grupo 2-buten-1-ilo y

R⁴ es un grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

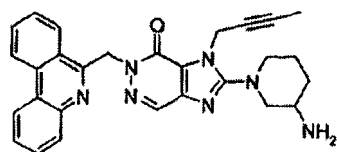
sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

Cabe mencionar en especial los siguientes compuestos de la fórmula general I:

(1) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-buten-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

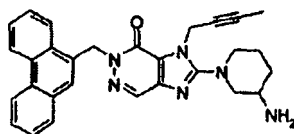


(2) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-buten-1-il)-5-[(fenantridin-6-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

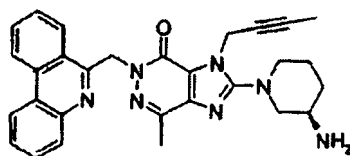


ES 2 301 996 T3

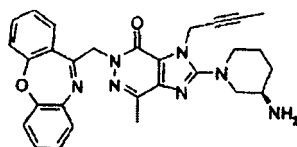
(3) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(fenantren-9-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



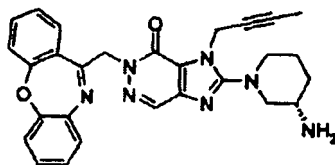
(4) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(fenantridin-6-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



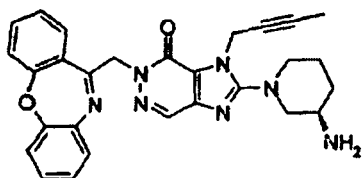
(5) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



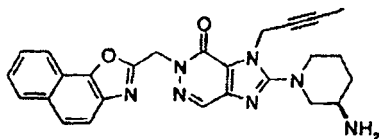
(6) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



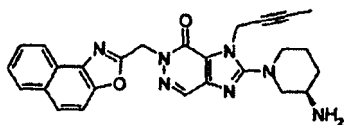
(7) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



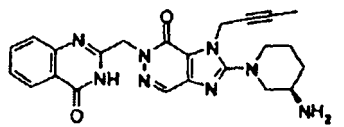
(8) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[2,1-d]oxazol-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



(9) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[1,2-d]oxazol-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



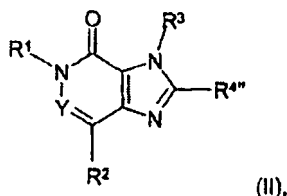
(10) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

Según la invención se obtienen los compuestos de la fórmula general I con arreglo a procedimientos de por sí conocidos, por ejemplo con arreglo a los procedimientos siguientes:

a) desprotección de un compuesto de la fórmula general



en la que R^1 , R^2 , Y y R^3 tienen los significados definidos en la introducción y

$R^{4'}$ es uno de los grupos mencionados antes para R^4 , que contienen un grupo imino, amino o alquilamino, dicho grupo imino, amino o alquilamino está sustituido por un grupo protector.

La liberación de un grupo amino a partir de un compuesto previo protegido es una reacción estándar de la química orgánica sintética: como grupo protectores se toma en consideración un gran número de grupos. Una visión de conjunto de los grupos protectores se puede encontrar en el manual de Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, segunda edición, 1991, editorial John Wiley and Sons así como en Philip J. Kocienski, Protecting Groups, editorial Georg Thieme, 1994.

Cabe mencionar como ejemplos de grupos protectores:

el grupo tert-butiloxycarbonilo, que se puede eliminar por tratamiento con un ácido, por ejemplo el ácido trifluoracético o el ácido clorhídrico o por tratamiento con bromotrimetilsilano o yodotrimetilsilano empleando eventualmente un disolvente, por ejemplo cloruro de metileno, acetato de etilo, dioxano, metanol, isopropanol o éter de dietilo a una temperatura entre 0 y 80°C,

el grupo 2,2,2-tricloretoxicarbonilo, que puede eliminarse por tratamiento con metales, por ejemplo cinc o cadmio en un disolvente del tipo ácido acético o una mezcla de tetrahidrofurano y un ácido acuoso débil, a una temperatura entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente empleado y

el grupo carbobenciloxycarbonilo, que puede eliminarse por ejemplo por hidrogenólisis en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo paladio sobre carbón y un disolvente, por ejemplo un alcohol, acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano o mezclas de estos disolventes, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, por tratamiento con tribromuro de boro en cloruro de metileno a una temperatura entre -20°C y temperatura ambiente o por tratamiento con cloruro de aluminio/anisol a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

Posteriormente, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, tal como se ha mencionado ya en la introducción, pueden separarse para obtener sus enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Por ejemplo, las mezclas cis/trans

pueden resolverse en sus isómeros cis y trans, y los compuestos que tienen por lo menos un centro estereoquímico pueden resolverse en sus enantiómeros.

Por ejemplo, las mezclas cis/trans obtenidas pueden separarse por cromatografía para obtener los isómeros cis y trans individuales, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, que se presentan en forma de racematos, pueden separarse por métodos de por sí conocidos (véase Allinger, N.L. y Eliel, E. L. en: "Topics in Stereochemistry", vol. 6, Wiley Interscience, 1971) para obtener sus antípocas ópticos y los compuestos de la fórmula general I que tienen por lo menos dos átomos de carbono asimétricos, gracias a sus diferencias físico-químicas, pueden separarse por métodos de por sí conocidos, p.ej. por cromatografía y/o cristalización fraccionada, para obtener sus diastereómeros individuales, que, si se presentan en forma racémica, pueden separarse seguidamente del modo ya mencionado para obtener los enantiómeros individuales.

La separación de los enantiómeros se efectúa con preferencia por cromatografía de columna a través de una fase quiral o por recristalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forme sales o derivados con un compuesto racémico, p.ej. ésteres o amidas, en especial con ácidos y sus derivados activados o con alcoholes, y posterior separación del derivado o mezcla de sales diastereoméricas obtenidas de este modo, p.ej. gracias a sus diferentes solubilidades, con lo cual a partir de las sales o derivados diastereoméricos puros se pueden liberar las antípocas libres por acción de un reactivo apropiado. Los ácidos ópticamente activos más comunes son p.ej. las formas D y L del ácido tartárico o el ácido dibenzoiltartárico, el ácido di-O-p-toluoil-tartárico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido glutámico, el ácido aspártico o el ácido quínico. Como alcohol ópticamente activo se toma en consideración por ejemplo el (+)- o el (-)-mentol y como resto acilo ópticamente activo de amidas por ejemplo el (+)- o el (-)-mentiloxycarbonilo.

Además, los compuestos obtenidos de la fórmula I pueden convertirse en sus sales, en especial con vistas a la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles, obtenidas por reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos se toman en consideración por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula I así obtenidos, en el supuesto de que tengan un grupo carboxi, pueden convertirse a continuación, si se desea, en sus sales por reacción con bases inorgánicas u orgánicas, en especial con vistas a la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles. Como bases se toman en consideración por ejemplo el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, la arginina, la ciclohexilamina, la etanolamina, la dietanolamina y la trietanolamina.

Los compuestos empleados como materiales de partida de la fórmula general II son conocidos por la bibliografía química o compuestos que pueden obtenerse por procedimientos de por sí conocidos de la bibliografía química (véanse los ejemplos de I a XVI).

Tal como se ha mencionado en la introducción, los compuestos de la fórmula general I de la presente invención y sus sales fisiológicamente compatibles poseen propiedades farmacológicas valiosas, en especial un efecto inhibidor de la enzima DPP-IV.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se verifican del modo siguiente:

La capacidad de estas sustancias y de sus sales correspondientes de inhibir la actividad de la DPP-IV puede demostrarse con un ensayo, en el que se utiliza un extracto de la línea celular de carcinoma de colon humano Caco-2 como fuente de la DPP-IV. La diferenciación de las células, para inducir la expresión de la DPP-IV, se realiza con arreglo a la descripción de Reiher y col., publicada en un artículo que tiene por título "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", en Proc. Natl. Acad. Sci., vol. 90, páginas 5757-5761, 1993. El extracto celular se obtiene a partir de células solubilizadas en un tampón (10 mM Tris HCl, 0,15 M NaCl, 0,04 t.i.u. aprotinina, 0,5% Nonidet-P40, de pH 8,0) por centrifugación a 35.000 g a 4°C durante 30 minutos (para separar los desechos celulares).

El ensayo de la DPP-IV se realiza del modo siguiente:

Se depositan en placas negras de microvaloración 50 μ l de solución de sustrato (AFC; AFC es la amido-4-trifluormetilcumarina), concentración final: 100 μ M. Se añaden con pipeta 20 μ l de tampón de ensayo (concentración final: 50 mM Tris HCl de pH 7,8, 50 mM NaCl, 1% de DMSO). Se inicia la reacción con la adición de 30 μ l de la proteína Caco-2 solubilizada (concentración final: 0,14 μ g de proteína por hoyo). Las sustancias a ensayar se añaden por ejemplo en forma prediluida, en una cantidad de 20 μ l, para ello se reduce después en consonancia el volumen del tampón de ensayo. Se lleva a cabo la reacción a temperatura ambiente, la duración de la incubación es de 60 minutos. Después se mide la fluorescencia en un contador del tipo Victor 1420 Multilabel Counter, siendo la longitud de onda de excitación de 405 nm y la longitud de onda de emisión de 535 nm. Los valores en blanco (correspondiente a una actividad = 0%) se obtienen en muestras sin la proteína Caco-2 (cuyo volumen se sustituye por tampón de ensayo), los valores de control (correspondientes a una actividad = 100%) se obtienen en las muestras que no contienen compuesto de ensayo. La eficacia de los correspondientes compuestos de ensayo, expresada en forma de valores IC₅₀, se calcula a partir de curvas de dosis-efecto, que se componen en cada caso de 11 puntos de medición. Se obtienen los resultados siguientes:

	compuesto (ejemplo n°)	inhibición de DPP-IV: IC ₅₀ [nM]
5	1	14
	1 (1)	17
10	1 (2)	58
	1 (3)	8
15	1 (4)	9
	1 (7)	3
20	1 (8)	7
	1 (9)	3

25 Los compuestos obtenidos según la invención tienen buena compatibilidad, como se demuestra por ejemplo que después de la administración oral de 10 mg/kg del compuesto del ejemplo 1 a ratas no se observa ningún cambio en el comportamiento de los animales.

30 En lo que respecta a la capacidad de inhibir la actividad de la DPP-IV, los compuestos de la fórmula general I de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables son idóneos para influir en todos aquellos estados patológicos y enfermedades en los que se puede incidir inhibiendo la actividad de la DPP-IV. Cabe, pues, esperar que los compuestos de la invención sean idóneos para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados patológicos como la diabetes mellitus de tipo I y de tipo II, las complicaciones diabéticas, la acidosis o cetosis metabólicas, la resistencia a la insulina, las dislipidemias de las génesis más diversas, la artritis, la aterosclerosis y enfermedades afines, la adiposidad, 35 el trasplante por injerto ajeno y la osteoporosis provocada por calcitonina. Estas sustancias son idóneas además para impedir la degeneración de las células B, p.ej. la apoptosis o la necrosis de células B pancreáticas. Las sustancias son idóneas también para mejorar o restablecer la funcionalidad de las células pancreáticas, aumentando el número y el tamaño de las células B pancreáticas. Además y en base al rol de los péptidos de tipo glucagón (glucagon like peptide), como son el GLP-1 y el GLP-2 y su relación con la inhibición de la DPP-IV cabe esperar que los compuestos de la 40 invención sean idóneos para desplegar entre otros un efecto sedante o ansiolítico, para influir además favorablemente en estados catabólicos después de operaciones o respuestas hormonales al estrés o para reducir la mortalidad y la morbilidad después de un infarto de miocardio. Por otro lado son idóneos para el tratamiento de todos los estados patológicos que guardan relación con los efectos recién mencionados y se consideran con el GLP-1 o el GLP-2. Los compuestos de la invención pueden utilizarse también como diuréticos o antihipertensivos, para prevenir y tratar el fallo renal agudo. Son también idóneos para la prevención y la terapia de las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino. Cabe esperar además que los inhibidores de la DPP-IV y, por tanto, de los compuestos de la invención puedan emplearse para el tratamiento de la infertilidad o para mejorar la fertilidad de los humanos y de organismos mamíferos, 45 en especial cuando la infertilidad se debe a una resistencia a la insulina o al síndrome del ovario poliquístico. Por otro lado, las sustancias son idóneas para influir en estados deficitarios de hormona de crecimiento, que se observan en casos de talla corporal inferior a la normal.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse también en combinación con otros principios activos. Entre los compuestos terapéuticos idóneos para una combinación de este tipo cabe mencionar p.ej. a los antidiabéticos, por ejemplo la metformina, las sulfonilureas (p.ej. la glibenclamida, la tolbutamida, la glimepirida), la nateglinida, la repaglinida, las tiazolidinadionas (p.ej. la rosiglitazona, la pioglitazona), los gamma-agonistas de PPAR (p.ej. el GI 262570), los inhibidores de la alfa-glucosidasa (p.ej. la acarbosa, la voglibosa), los alfa-2-antagonistas, la insulina y los análogos de insulina, el GLP-1 y los análogos de GLP-1 (p.ej. la exendina-4) o la amilina. También los inhibidores de la proteína-tirosina-fosfatasa 1, las sustancias, que influyen en la producción desregularizada de glucosa en el hígado, p.ej. los inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, o de la fructosa-1,6-bisfosfatasa, de la glucogenofosforilasa, los 60 antagonistas de receptor de glucagón y los inhibidores de la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa, de la glucogenosintasa-quinasa o de la piruvato-deshidroquinasa, los reductores de lípidos, por ejemplo el inhibidor de la HMG-CoA-reductasa (p. ej. simvastatina, atorvastatina), los fibratos (p.ej. bezafibrato, fenofibrato), el ácido nicotínico y sus derivados, los inhibidores de la resorción del colesterol, por ejemplo la ezetimiba, las sustancias que fijan a los ácidos biliares, por ejemplo la colestiramina, los compuestos que elevan el HDL, por ejemplo los inhibidores de CETP o los reguladores de ABC1 o los principios activos para el tratamiento de la obesidad, por ejemplo la sibutramina o la tetrahidrolipstatina o los β 3-agonistas, como son el SB-418790 o el AD-9677.

También es indicada una combinación con medicamentos que influyen en la presión elevada de la sangre, p.ej. antagonistas All o inhibidores de ACE, diuréticos, β -bloqueadores, etc., o combinaciones de los mismos.

La dosis necesaria para conseguir el efecto correspondiente se sitúa de modo conveniente en caso de administración intravenosa entre 1 y 100 mg, con preferencia entre 1 y 30 mg, y en caso de administración oral entre 1 y 1000 mg, con preferencia entre 1 y 100 mg, en cada caso administrados de 1 a 4 tomas al día. Los compuestos de la fórmula I obtenidos con arreglo a la invención, eventualmente en combinación con otros principios activos, junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes habituales, p.ej. con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato magnésico, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias grasas, como grasas hidrogenadas o sus mezclas apropiadas, pueden integrarse en formulaciones galénicas habituales, como son tabletas, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Con los siguientes ejemplos se ilustra la invención.

Obtención de los compuestos de partida

Ejemplo I

2-[3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

A 400 mg de la 2-[3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y 276 mg de carbonato potásico en 4 ml de N,N-dimetilformamida se les añaden 317 mg de 11-clorometil-dibenzo[b,f][1,4]oxazepina. Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante dos horas. Para la purificación se trata con agua y se filtra con succión el precipitado formado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de una columna de gel de sílice empleando como eluyente cloruro de metileno/metanol (de 100:0 a 70:30).

Rendimiento: 120 mg (20% del rendimiento teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺.

De manera similar al ejemplo I se obtienen los compuestos siguientes:

(1) 2-[3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-5-[(fenantridin-6-il)metil]-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

(2) 2-[3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-5-[(fenantren-9-il)metil]-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

(3) 2-[(R)-3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-5-[(fenantridin-6-il)metil]-7-metil-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona; valor R_f = 0,41 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 3:7); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 592 [M+H]⁺.

(4) 2-[(R)-3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-7-metil-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona; valor R_f = 0,50 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 2:8); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺.

(5) 2-bromo-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona; espectro de masas (ESI⁺): m/z = 474, 476 [M+H]⁺.

(6) 2-bromo-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[2,1-d]oxazol-2-il)metil]-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona; valor R_f = 0,80 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9:1).

(7) 2-bromo-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[1,2-d]oxazol-2-il)metil]-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona; valor R_f = 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 19:1).

(8) 2-[(R)-3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-5-cianometil-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona; valor R_f = 0,40 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:4); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 426 [M+H]⁺.

Ejemplo II

2-[3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

A 2,65 g de 2-bromo-3-(2-butin-1-il)-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y 2,12 g carbonato sódico en 5 ml de sulfóxido de dimetilo se les añaden 2,50 g de 3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidina. Se agita la mezcla reaccionante a 85°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se utiliza el producto en bruto para el paso siguiente sin más purificación.

ES 2 301 996 T3

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 387 [M+H]⁺.

De manera similar al ejemplo II se obtienen los compuestos siguientes:

5 (1) 2-[(R)-3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona; valor R_f = 0,15 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 3:7); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 401 [M+H]⁺.

10 (2) 2-[(S)-3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona; espectro de masas (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺.

(3) 2-[(R)-3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona; espectro de masas (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺.

15 (4) 2-[(R)-3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[2,1-d]oxazol-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona; valor R_f = 0,70 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9:1).

20 (5) 2-[(R)-3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[1,2-d]oxazol-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona; valor R_f = 0,65 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1); espectro de masas (ESI⁺): m/z = 568 [M+H]⁺.

(6) 2-[(R)-3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-butin-1-il)-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona; espectro de masas (ESI⁺): m/z = 387 [M+H]⁺; valor R_f = 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol = 9:1).

Ejemplo III

25 *2-bromo-3-(2-butin-1-il)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

30 A 3,68 g del 2-bromo-3-(2-butin-1-il)-5-formil-3H-imidazol-4-carboxilato de metilo en 50 ml de etanol se les añaden por goteo 0,63 ml de hidrazina hidratada. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una hora, después se le añaden 3 ml de ácido acético y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante una hora más. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava después con etanol y éter de dietilo y se seca.

Rendimiento: 2,65 g (77% del rendimiento teórico).

35 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 267, 269 [M+H]⁺.

Ejemplo IV

2-bromo-3-(2-butin-1-il)-5-formil-3H-imidazol-4-carboxilato de metilo

40 A 12,45 g del 2-bromo-3-(2-butin-1-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo en 150 ml de tetrahidrofurano se les añaden por goteo a -65°C y en atmósfera de argón 45 ml una solución de hidruro de diisobutil-aluminio (1M en tolueno). Se agita la mezcla reaccionante a -65°C durante dos horas, después se le añaden otros 9 ml de la solución de hidruro de diisobutil-aluminio. Después de pasar otra hora a -65°C se trata con una mezcla de ácido clorhídrico 1M y tetrahidrofurano (1:1) y se agita durante diez minutos. Después se retira el baño de enfriamiento, se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (de 2:1 a 1:1). Rendimiento: 9,58 g (85% del rendimiento teórico).

50 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 285, 287 [M+H]⁺.

De manera similar al ejemplo IV se obtienen los compuestos siguientes:

(1) 2-bromo-3-(3-metil-2-buten-1-il)-5-formil-3H-imidazol-4-carboxilato de metilo

55 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 301, 303 [M+H]⁺.

Ejemplo V

2-bromo-3-(2-butin-1-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo

60 A 13,20 g del 2-bromo-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo y 8,57 g de carbonato potásico en 70 ml de N,N-dimetilformamida se les añaden 4,53 ml del 1-bromo-2-butino y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Para la purificación se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran.

65 Rendimiento: 14,58 g (92% del rendimiento teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 315, 317 [M+H]⁺.

ES 2 301 996 T3

De manera similar al ejemplo V se obtienen los compuestos siguientes:

(1) 2-bromo-3-(3-metil-2-buten-1-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo; espectro de masas (ESI⁺): m/z = 331, 333 [M+H]⁺.

Ejemplo VI

2-bromo-1H-imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo

A 19,80 g de 1H-Imidazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo y 14,92 g de carbonato potásico en 600 ml cloruro de metileno se les añaden 6,11 ml de bromo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una hora, después se añade una mezcla (1:1) de una solución saturada de sulfito sódico y una solución saturada de cloruro sódico. Se separa la mayor parte de la fase orgánica y se extrae la fase acuosa varias veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran, obteniéndose 7,40 g de producto en bruto. Se añade acetato de etilo a la fase acuosa y se extrae en un aparato de extracción durante una noche. Se concentra el extracto de acetato de etilo y se reúnen el residuo del matraz con el producto en bruto ya obtenido.

Rendimiento: 13,10 g (46% del rendimiento teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 263, 265 [M+H]⁺.

Ejemplo VII

2-bromo-3-(2-buten-1-il)-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

A 1,30 g de la 2-bromo-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y 0,99 ml de la base de Hünig en 30 ml de N,N-dimetilformamida se les añaden 0,50 ml del 1-bromo-2-butino. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante tres horas. A continuación se elimina el disolvente por destilación en un evaporador rotatorio conectado al vacío. Se agita el residuo del matraz con 40 ml agua y 0,5 ml de una solución acuosa concentrada de amoníaco, se filtra con succión y se lava seguidamente con etanol y con éter de dietilo.

Rendimiento: 1,30 g (82% del rendimiento teórico).

Valor R_f = 0,60 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 3:7).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 281, 283 [M+H]⁺.

Ejemplo VIII

2-bromo-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

A 1,40 g de la 7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona y 1,30 g de carbonato potásico en 40 ml de acetonitrilo se les añaden lentamente por goteo 5,20 ml de una solución 1,8 M de bromo en acetonitrilo. A continuación se calienta la mezcla reaccionante a 70°C, observándose una rápida decoloración. Se añade de nuevo en porciones la solución de bromo y carbonato potásico, hasta que la reacción haya finalizado, según análisis de HPLC-EM. Para la purificación se concentra la mezcla reaccionante, se agita con 100 ml de agua y se filtra con succión. Se acidifica el líquido filtrado con ácido clorhídrico 1 M y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran. Rendimiento: 1,30 g (61% del rendimiento teórico).

Valor R_f = 0,37 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 229, 231 [M+H]⁺.

Ejemplo IX

7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

A 2,20 g de la 4-amino-7-metil-3H-imidazo[4,5-d]piridazina en una mezcla de 30 ml de ácido acético, 5 ml de agua y 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado se les añade por goteo a 50°C una solución de 4,00 g de nitrito sódico en 15 ml agua. Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante dos horas más y después se calienta a 90°C durante una hora. Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente se diluye con 30 ml de agua. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava a continuación con agua, etanol y éter de dietilo y se seca.

Rendimiento: 1,00 g (45% del rendimiento teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 151 [M+H]⁺.

ES 2 301 996 T3

Ejemplo X

4-amino-7-metil-3H-imidazo[4,5-d]piridazina

5 Se calienta a 100°C una mezcla de 2,00 g de 5-acetil-3H-imidazol-4-carbonitrilo y 4,00 ml de hidrazina hidratada en 50 ml de etanol hasta que la reacción haya finalizado, según análisis por HPLC-EM. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se concentra, se agita con 20 ml de etanol frío y se concentra. Después se lava la torta del filtro con éter de dietilo y se seca.

10 Rendimiento: 2,10 g (95% del rendimiento teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 150 [M+H]⁺.

Ejemplo XI

5-acetil-3H-imidazol-4-carbonitrilo

15 A 7,00 g del 4,5-diciano-imidazol en 80 ml de tetrahidrofurano se les añaden en atmósfera de argón 57 ml de una solución 3 M de bromuro de metil-magnesio en éter de dietilo, manteniendo la temperatura entre 5°C y 15°C.

20 Según el cromatograma de capa fina, al cabo de dos horas la reacción ha finalizado; entonces se diluye la mezcla reaccionante con 400 ml de acetato de etilo. A continuación se le añaden lentamente 400 ml de una solución saturada de cloruro amónico. Después de diez minutos se acidifica la mezcla con ácido sulfúrico semiconcentrado y se agita durante veinte minutos más, después se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen
25 las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se agita el residuo del matraz con acetato de etilo, se filtra con succión y se lava después con acetato de etilo y éter de dietilo.

Rendimiento: 3,30 g (43% del rendimiento teórico).

30 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 136 [M+H]⁺.

Ejemplo XII

2-clorometil-nafto[2,1-d]oxazol

35 Se obtiene por reacción a 60°C de 2,93 g del 2-amino-1-naftol con 3,54 g del 2-cloro-1,1,1-trietoxi-etano en 25 ml de etanol.

Rendimiento: 1,90 g (58% del rendimiento teórico).

40 Valor R_f = 0,55 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 9:1).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 218, 220 [M+H]⁺.

45 De modo similar al ejemplo XII se obtienen los compuestos siguientes:

(1) 2-clorometil-nafto[1,2-d]oxazol

Valor R_f = 0,90 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 19:1).

50 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 218, 220 [M+H]⁺.

Ejemplo XIII

2-bromo-3-(3-metil-2-buten-1-il)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona

A 1,60 g de la 2-bromo-7-hidroxi-3-(3-metil-2-buten-1-il)-3,5,6,7-tetrahidro-imidazo-[4,5-c]piridin-4-ona en 20 ml de cloruro de metileno y 4 ml de tetrahidrofurano se les añaden 1,55 g del reactivo de Burgess (metoxicarbonilsulfamiloil-trietilamonio-N-betaína). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante ocho horas, después se le añaden de
60 nuevo 0,3 equivalentes del reactivo de Burgess. Pasadas dos horas más se añade una solución acuosa de hidrogeno-carbonato sódico a la mezcla reaccionante enfriada y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se cromatografía el residuo del matraz a través de una columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno/metanol (de 1:0 a 10:1).

65 Rendimiento: 1,06 g (60% del rendimiento teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 282, 284 [M+H]⁺.

Ejemplo XIV

2-bromo-7-hidroxi-3-(3-metil-2-buten-1-il)-3,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona

5 A 4,15 g del 2-bromo-5-(1-hidroxi-2-nitro-etil)-3-(3-metil-2-buten-1-il)-3H-imidazol-4-carboxilato de metilo en 270 ml de etanol se les añaden 90 ml de agua y 5,40 g de hierro en polvo. Se calienta la mezcla a reflujo, se trata con 36 ml de ácido acético glacial y se agita en ebullición a reflujo durante una hora y media más. Se filtra la solución reaccionante enfriada a través de Celite. Se concentra el líquido filtrado, se trata con etanol y se basifica con carbonato potásico sólido. Se agita la mezcla a 60°C durante tres horas. Después se elimina el etanol por destilación, se añade
10 agua al residuo del matraz y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de una columna de gel de sílice empleando como eluyente cloruro de metileno/metanol (de 1:1 a 7:1).

Rendimiento: 1,62 g (47% del rendimiento teórico).

15 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 300, 302 [M+H]⁺.

Ejemplo XV

2-bromo-5-(1-hidroxi-2-nitro-etil)-3-(3-metil-2-buten-1-il)-3H-imidazol-4-carboxilato de metilo

A 1,14 g de carbonato de cesio en 15 ml metanol se les añaden a temperatura ambiente 35 ml de nitrometano. A continuación se añade a esta mezcla una solución de 3,50 g de 2-bromo-3-(3-metil-2-buten-1-il)-5-formil-3H-imidazol-4-carboxilato de metilo en 20 ml de metanol y 5 ml de cloruro de metileno y se agita a temperatura ambiente
25 durante 15 minutos. Después se añaden 0,5 ml de ácido acético y se concentra la solución con vacío. Al residuo del matraz se le añade una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran.

Rendimiento: 4,15 g (99% del rendimiento teórico).

30 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 362, 364 [M+H]⁺.

Ejemplo XVI

2-[(R)-3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-buten-1-il)-5-[(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

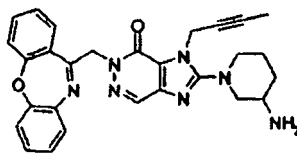
A una solución de 605 mg de la 2-[(R)-3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-buten-1-il)-5-cianometil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona en 9 ml de metanol se le añaden 40 mg de metilato sódico (del 95%). Se
40 agita la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y después se neutraliza con 41 µl de ácido acético glacial. A continuación se añade una solución de 195 mg de ácido antranílico en 2 ml de metanol y se calienta la mezcla reaccionante a 70°C. Al cabo de una dos horas se forma un precipitado blanco, voluminoso y se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con metanol frío y se seca.

45 Rendimiento: 234 mg (30% del rendimiento teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 545 [M+H]⁺.

Obtención de los compuestos finales

50 Ejemplo 1



60 *2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-buten-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona*

A 120 mg de la 2-[3-(tert-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-3-(2-buten-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona en 3 ml de cloruro de metileno se le añaden 0,33 ml de ácido trifluoroacético enfriando con un baño de hielo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una
65 noche.

ES 2 301 996 T3

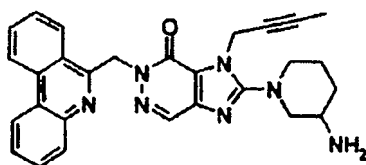
Para la purificación se vierte la mezcla sobre una solución saturada enfriada de carbonato potásico y se extrae con cloruro de metileno. Se separa la fase orgánica y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de una columna de gel de sílice empleando como eluyente cloruro de metileno/metanol (de 100:0 a 70:30).

Rendimiento: 63 mg (63% del rendimiento teórico).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺.

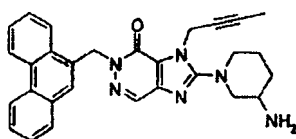
De modo similar al ejemplo 1 se obtienen los compuestos siguientes:

(1) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(fenantridin-6-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



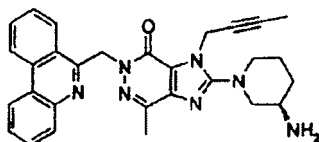
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 478 [M+H]⁺.

(2) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(fenantren-9-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 477 [M+H]⁺.

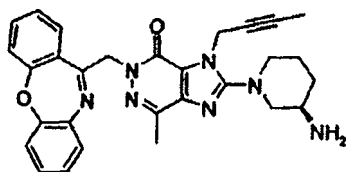
(3) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(fenantridin-6-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona x el ácido trifluoracético



Valor R_f = 0,45 (placa de CCF en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoracético = 50:50:0,1).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 492 [M+H]⁺.

(4) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

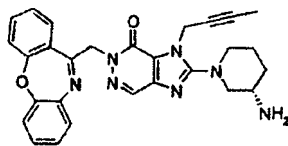


Se efectúa con ácido clorhídrico isopropanólico (5-6 M) en cloruro de metileno.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺.

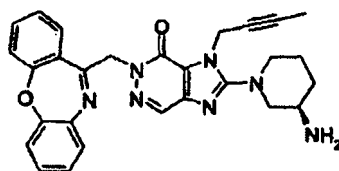
ES 2 301 996 T3

(5) 2-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



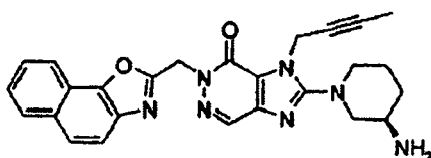
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺.

(6) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 494 [M+H]⁺.

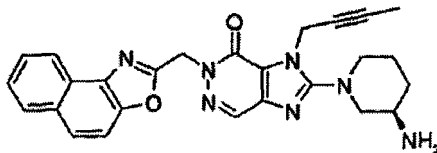
(7) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[2,1-d]oxazol-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



Valor R_f = 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/etanol/amoníaco acuoso conc. = 90:10:2)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 468 [M+H]⁺.

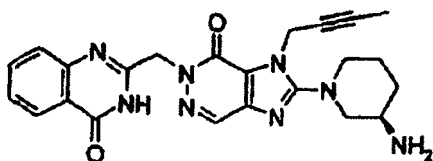
(8) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[1,2-d]oxazol-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 468 [M+H]⁺.

ES 2 301 996 T3

(9) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-buten-1-il)-5-[(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

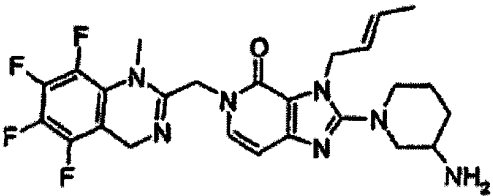
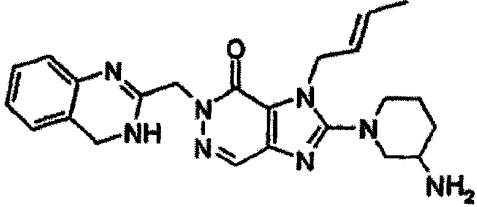
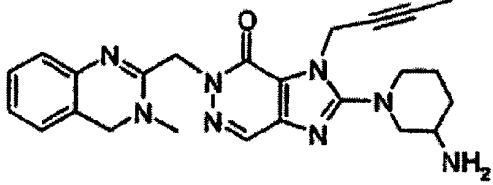
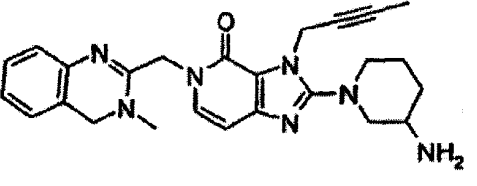


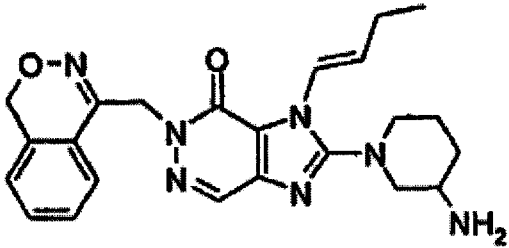
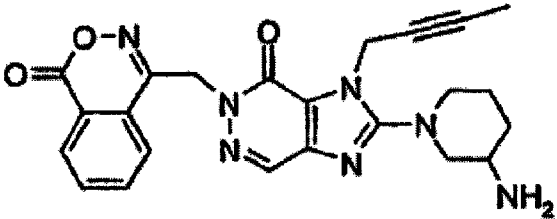
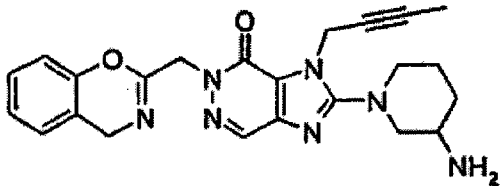
Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 445 [M+H]⁺.

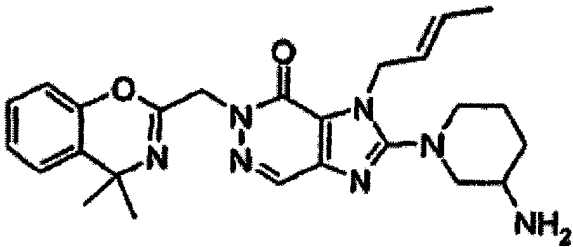
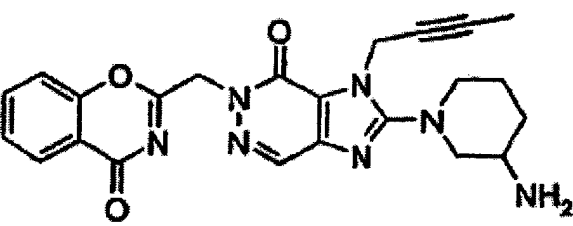
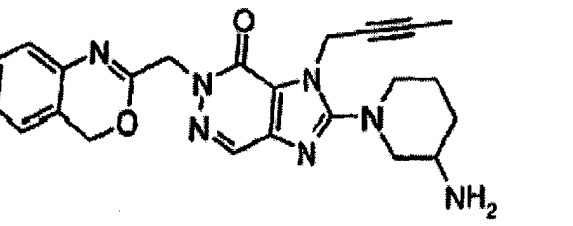
De modo similar a los ejemplos anteriores y otros procedimientos ya conocidos de la bibliografía química pueden obtenerse también los compuestos siguientes:

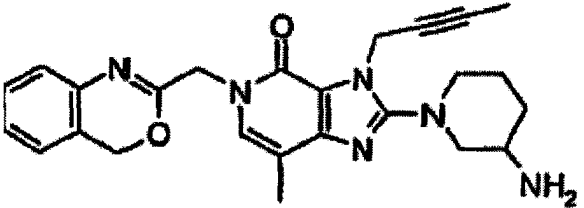
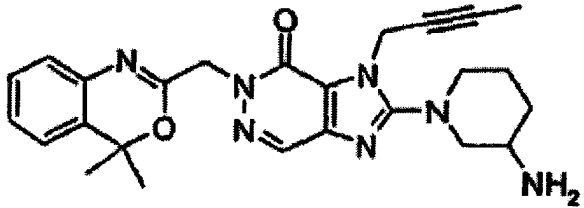
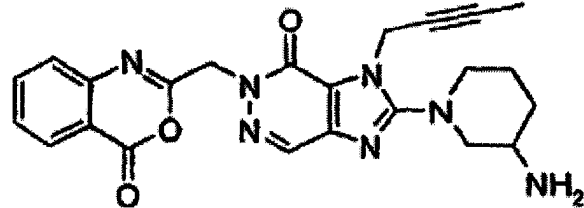
n°	nombre	fórmula estructural
(1)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-buten-1-il)-5-[(3,4-dihidro-quinolin-2-il)metil]-6,7-dimetil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	
(2)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-buten-1-il)-5-[(3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-7-ciclopropil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

n°	nombre	fórmula estructural
(3)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(3,3-dimetil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]-piridazin-4-ona	
(4)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4,4-dimetil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]-piridazin-4-ona	
(5)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(1-metil-1,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(6)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

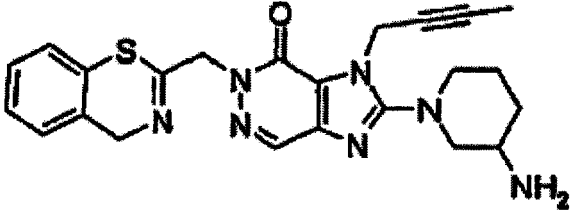
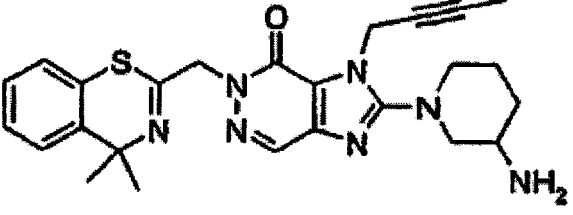
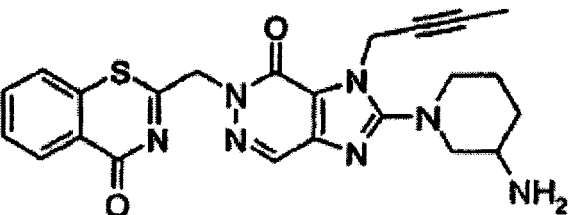
n°	nombre	fórmula estructural
(7)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-buten-1-il)-5-[(5,6,7,8-tetrafluor-1-metil-1,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	
(8)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-buten-1-il)-5-[(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(9)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(3-metil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(10)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(3-metil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	

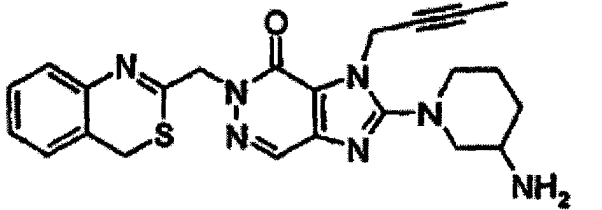
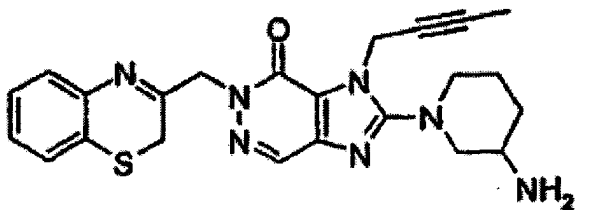
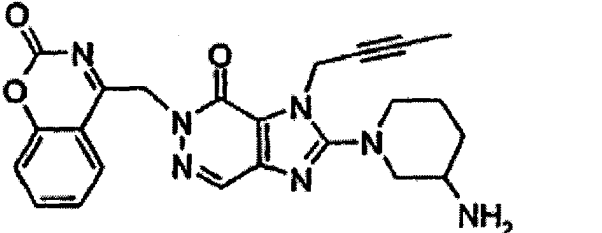
n°	nombre	fórmula estructural
(11)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1-buten-1-il)-5-[(1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(12)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-buten-1-il)-5-[(1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(13)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(3-buten-1-il)-5-[(4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

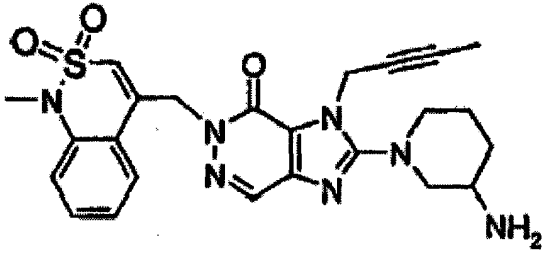
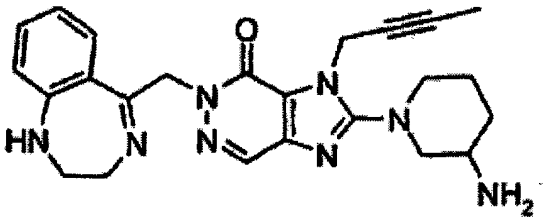
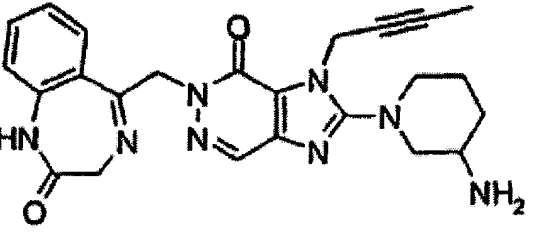
n°	nombre	fórmula estructural
(14)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-buten-1-il)-5-[(4,4-dimetil-4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(15)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4-oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(16)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

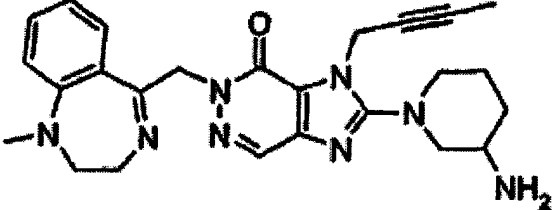
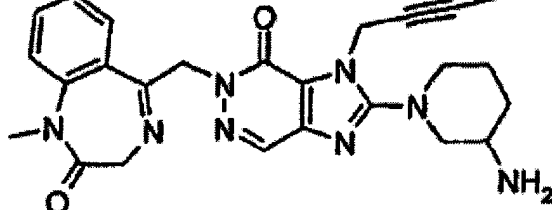
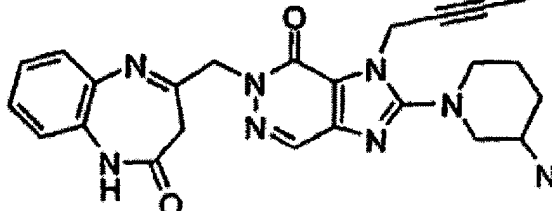
n°	nombre	fórmula estructural
(17)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(19)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4,4-dimetil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(20)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

n°	nombre	fórmula estructural
(21)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2H-benzo[1,4]-oxazin-3-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(22)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2-oxo-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(23)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2,2-dimetil-2H-benzo[1,4]oxazin-3-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

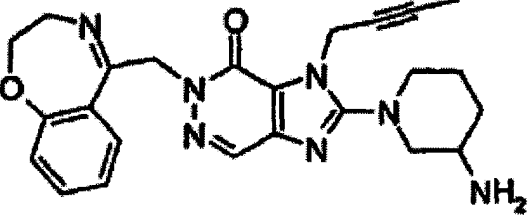
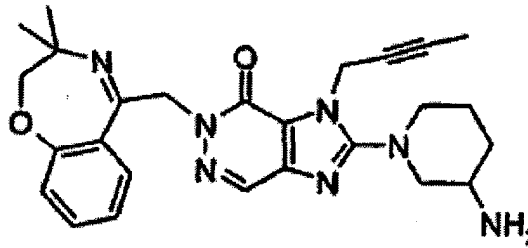
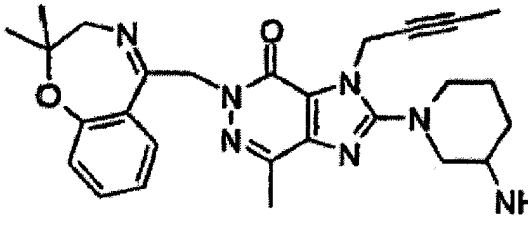
n°	nombre	fórmula estructural
(24)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4H-benzo[e][1,3]-tiazin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(25)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4,4-dimetil-benzo[e][1,3]tiazin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(26)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4-oxo-4H-benzo[e][1,3]tiazin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

n°	nombre	fórmula estructural
(27)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(28)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2H-benzo[1,4]tiazin-3-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(29)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

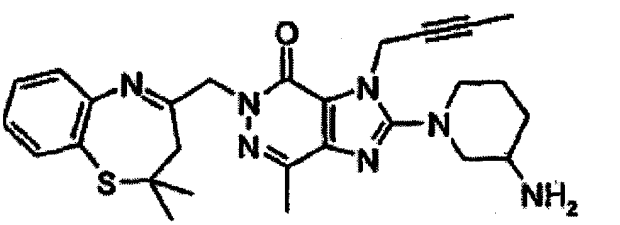
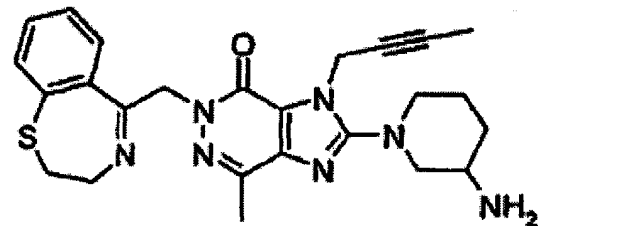
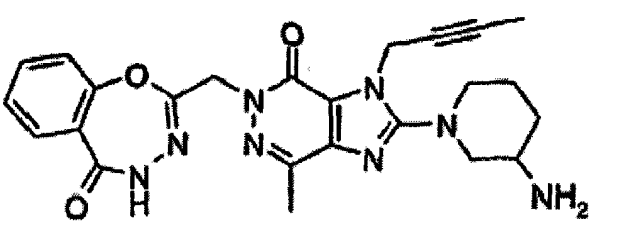
n°	nombre	fórmula estructural
(30)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(1-metil-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazin-4-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(31)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-il)-metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(32)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]-diazepin-5-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

n°	nombre	fórmula estructural
(33)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(1-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]-diazepin-5-il)metil]-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(34)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]-diazepin-5-il)metil]-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(35)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]-diazepin-2-il)metil]-3,5-dihidroimidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

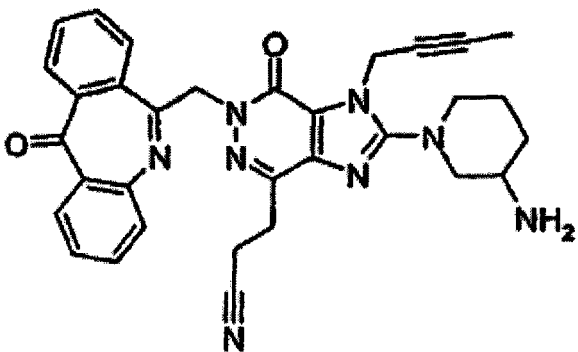
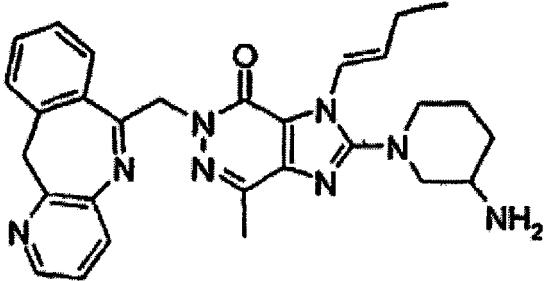
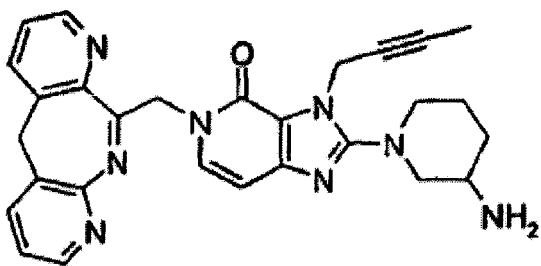
n°	nombre	fórmula estructural
(36)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]-diazepin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(37)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]-diazepin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(38)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]-diazepin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

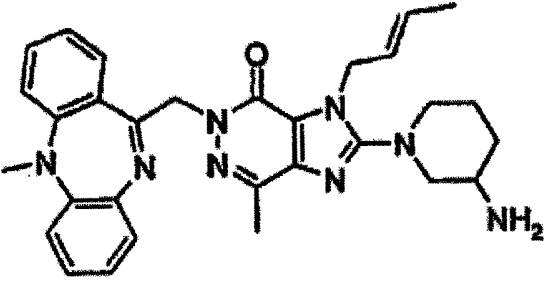
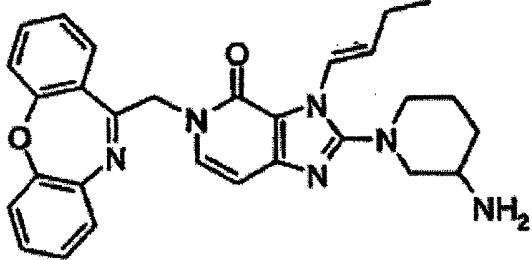
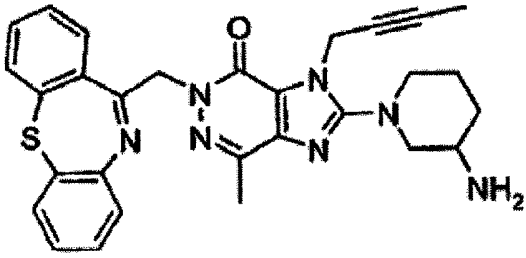
n°	nombre	fórmula estructural
(39)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-il)-metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(40)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(41)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

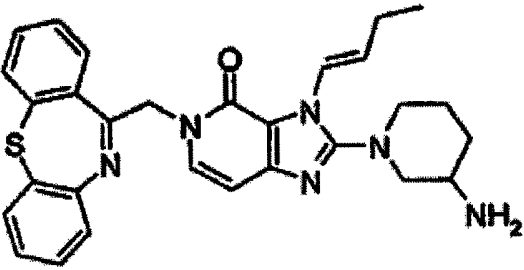
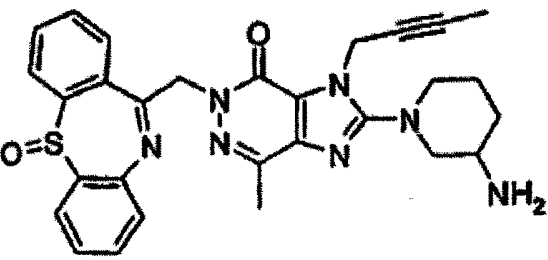
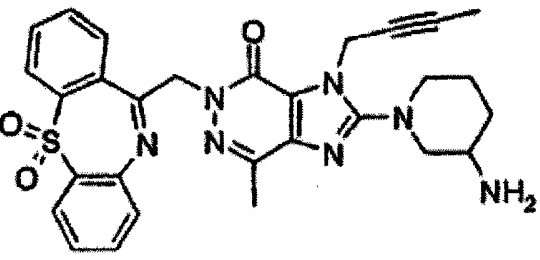
nº	nombre	fórmula estructural
(42)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]oxazepin-4-il)-metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(43)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(6,6-dimetil-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]oxazepin-4-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(44)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2,3-dihidro-benzo[b][1,4]tiazepin-4-il)-metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

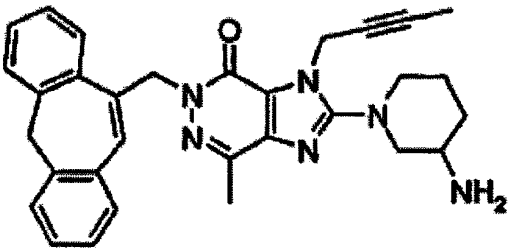
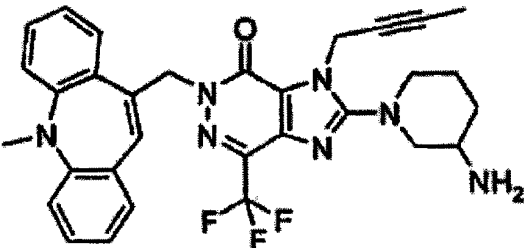
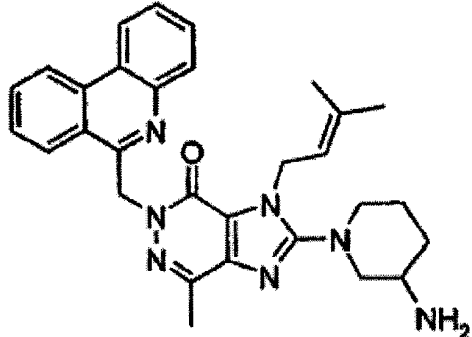
n°	nombre	fórmula estructural
(45)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]tiazepin-4-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(46)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2,3-dihidro-benzo[f][1,4]tiazepin-5-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(47)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(5-oxo-benzo[f]-[1,3,4]oxadiazepin-2-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

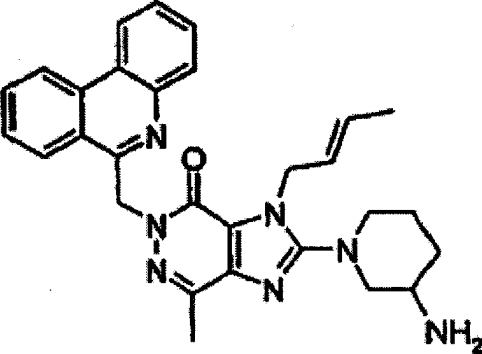
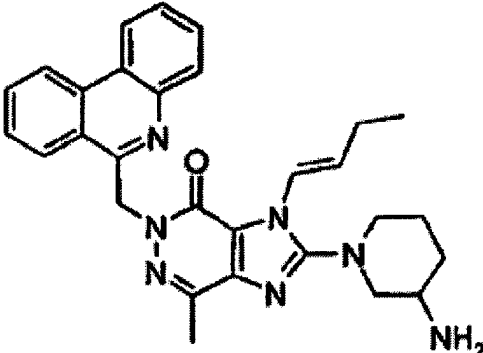
n°	nombre	fórmula estructural
(48)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(11H-dibenzo[b,e]azepin-6-il)metil]-7-etil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(49)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(11H-dibenzo[b,e]azepin-6-il)metil]-7-cianometil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(50)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(11,11-difluoro-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	

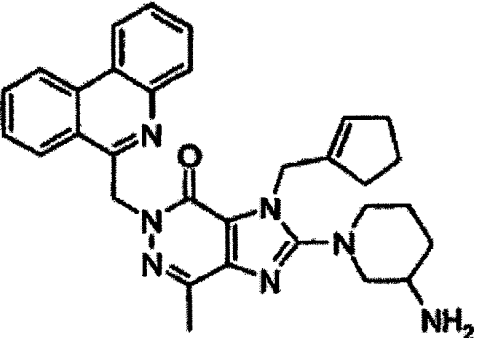
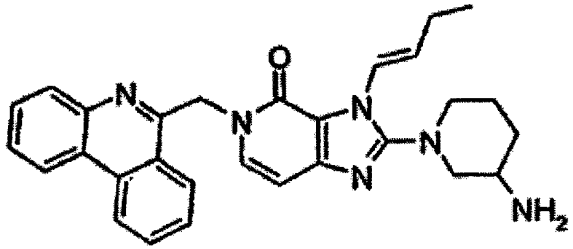
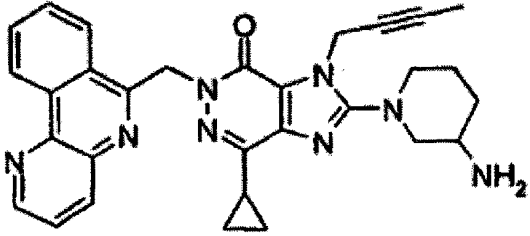
n°	nombre	fórmula estructural
(51)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(11-oxo-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-il)metil]-7-(2-cianoetil)-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(52)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1-buten-1-il)-5-[(11H-benzo[e]pirido[3,2-b]azepin-6-il)-metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(53)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-(2-butin-1-il)-5-[(5H-1,9,10-triazadibenzo[a,d]ciclo-hepten-11-il)-metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	

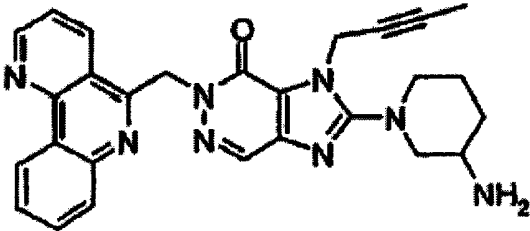
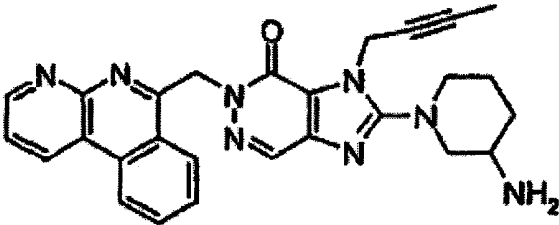
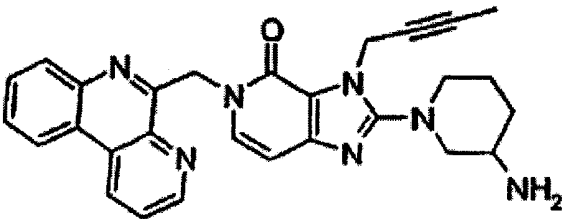
n°	nombre	fórmula estructural
(54)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-buten-1-il)-5-[(5-metil-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)-metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(55)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1-buten-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	
(56)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

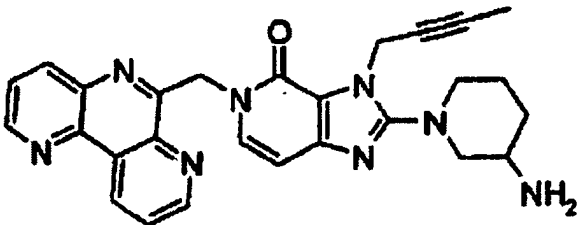
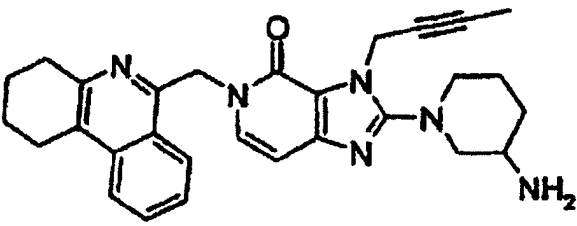
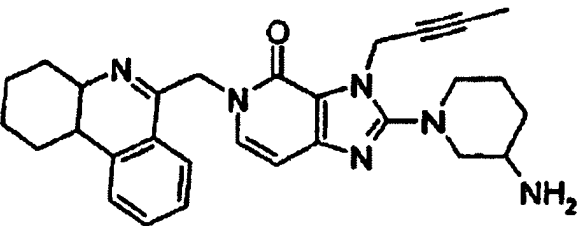
n°	nombre	fórmula estructural
(57)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1-buten-1-il)-5-[(dibenzo-[b,f][1,4]tiazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	
(58)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(5-oxo-dibenzo-[b,f][1,4]tiazepin-11-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(59)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(5,5-dioxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)-metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

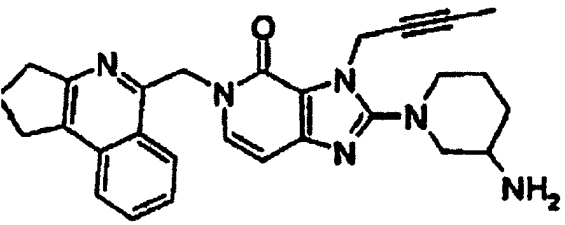
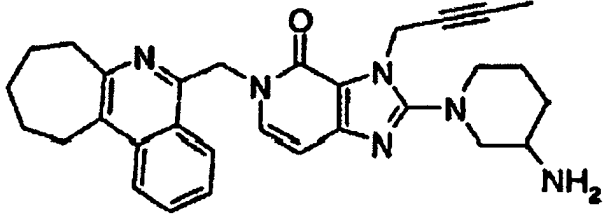
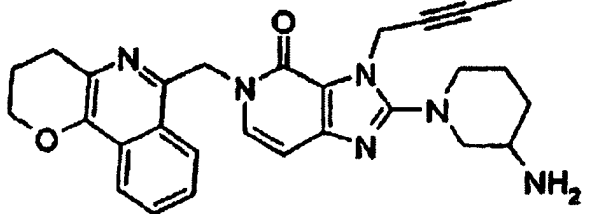
n°	nombre	fórmula estructural
(60)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(5H-dibenzo-[a,d]ciclohepten-10-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(61)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(5-metil-5H-dibenzo[b,f]azepin-10-il)metil]-7-trifluormetil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(62)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(3-metil-2-buten-1-il)-5-[(fenantridin-6-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

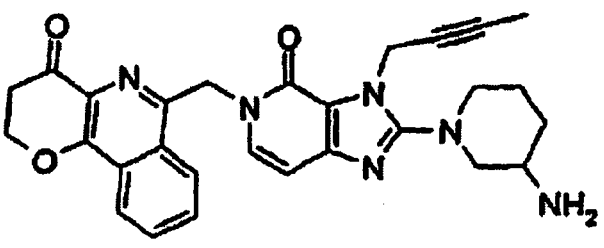
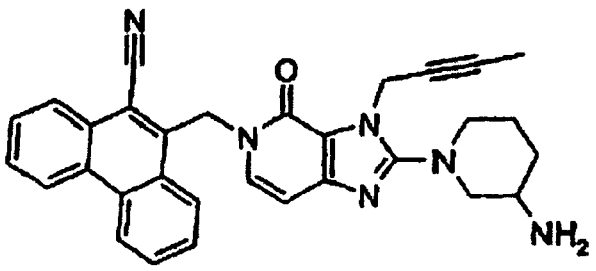
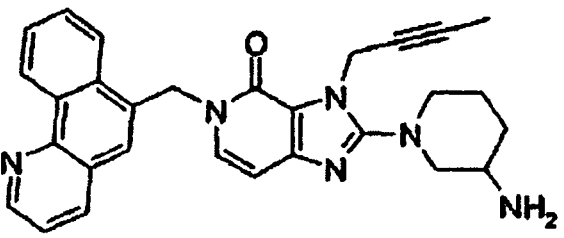
nº	nombre	fórmula estructural
(63)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-buten-1-il)-5-[(fenantridin-6-il)-metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(64)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1-buten-1-il)-5-[(fenantridin-6-il)-metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

n°	nombre	fórmula estructural
(65)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-[(1-ciclopenten-1-il)-metil]-5-[(fenantridin-6-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]-piridazin-4-ona	
(66)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1-buten-1-il)-5-[(fenantridin-6-il)-metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	
(67)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(benzo[c][1,5]naftiridin-6-il)-metil]-7-ciclopropil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

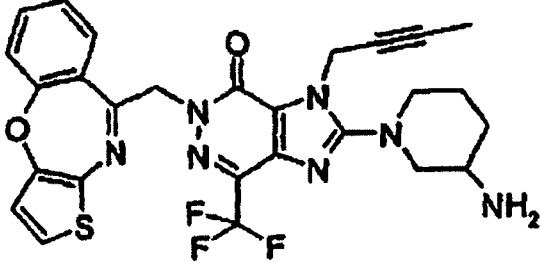
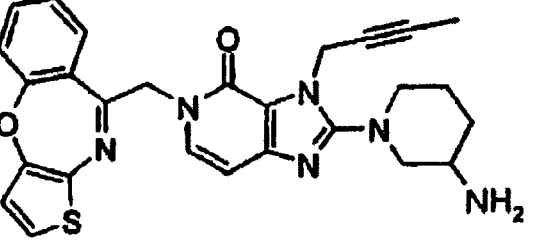
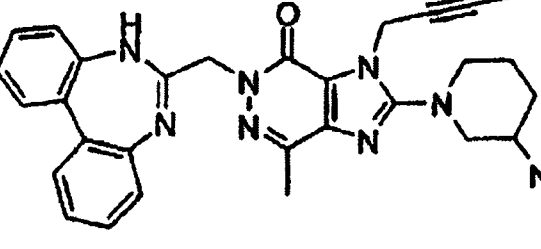
n°	nombre	fórmula estructural
(68)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(benzo[h][1,6]naftiridin-5-il)-metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(69)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)-metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(70)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(5-benzo[f][1,7]naftiridin-5-il)-metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	

n°	nombre	fórmula estructural
(71)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(1,5,9-triaza-fenantren-10-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	
(72)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(1,2,3,4-tetrahydro-fenantridin-6-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	
(73)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridin-6-il)-metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	

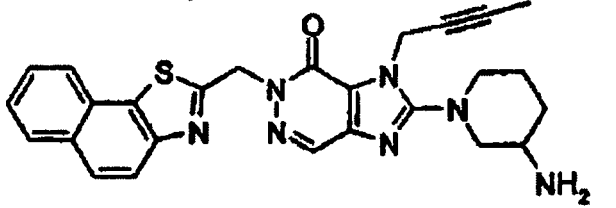
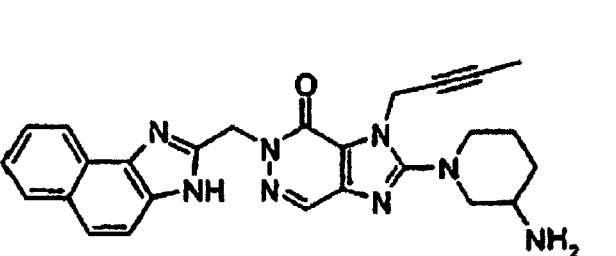
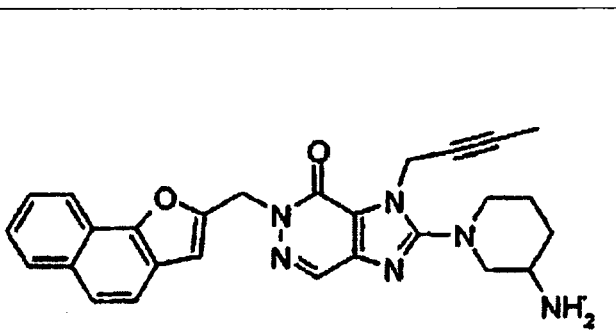
n°	nombre	fórmula estructural
(74)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2,3-dihidro-1H-4-aza-ciclopenta[a]naft-5-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	
(75)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(8,9,10,11-tetrahidro-7H-6-aza-ciclohepta[a]naft-5-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	
(76)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2,3-dihidro-1H-4-aza-fenantren-9-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	

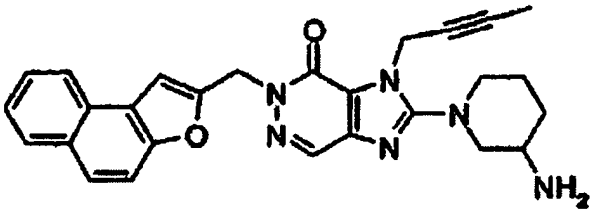
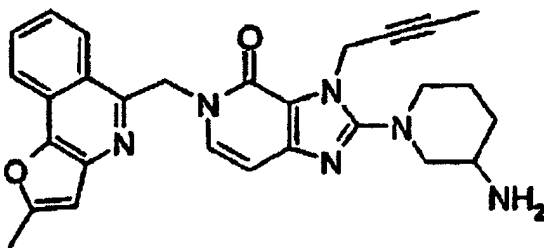
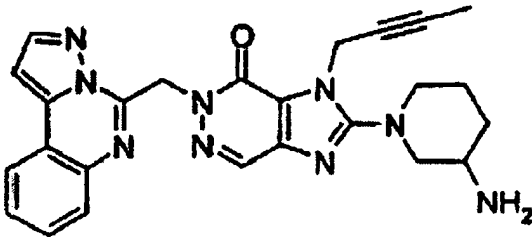
n°	nombre	fórmula estructural
(77)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(1-oxo-2,3-dihidro-1H-4-aza-fenantren-9-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo-[4,5-c]piridin-4-ona	
(78)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(10-ciano-fenantren-9-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	
(79)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(benzo[h]quinolin-6-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo-[4,5-c]piridin-4-ona	

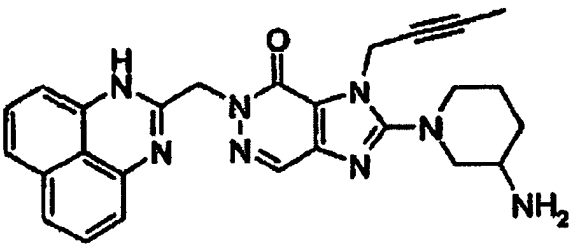
n°	nombre	fórmula estructural
(80)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(benzo[f]quinolin-6-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(81)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(benzo[f]quinoxalin-6-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]-piridazin-4-ona	
(82)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]-diazepin-11-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]-piridazin-4-ona	

n°	nombre	fórmula estructural
(83)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(tieno[3,2-b][1,4]benzoxazepin-9-il)metil]-7-trifluormetil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(84)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(tieno[3,2-b][1,4]benzoxazepin-9-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]-piridin-4-ona	
(85)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(5H-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-il)-metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

n°	nombre	fórmula estructural
(86)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(5-metil-5H-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-il)-metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	
(87)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(3-metilbut-2-en-1-il)-5-[(5-oxa-7-aza-dibenzo[a,c]ciclohepten-6-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	
(88)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[1,2-d]tiazol-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

n°	nombre	fórmula estructural
(89)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[2,1-d]tiazol-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(90)	2'-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(3H-nafto[1,2-d]imidazol-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(91)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[1,2-d]furan-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

nº	nombre	fórmula estructural
(92)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[2,1-d]furan-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	
(93)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(2-metil-furo[3,2-c]isoquinolin-5-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-4-ona	
(94)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(pirazolo[1,5-c]quinazolin-5-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona	

n°	nombre	fórmula estructural
(95)	2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(1H-pirimidin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo-[4,5-d]piridazin-4-ona	

Ejemplo 2

Grageas con 75 mg de sustancia activa

1 núcleo de gragea contiene:

sustancia activa	75,0 mg
fosfato cálcico	93,0 mg
almidón de maíz	35,5 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
hidroxipropilmetilcelulosa	15,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg
	<u>230,0 mg</u>

Fabricación

Se mezcla la sustancia activa con fosfato cálcico, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad indicada del estearato magnésico. En una máquina de fabricar tabletas se preparan las preformas de aprox. 13 mm de diámetro, estas preformas se tamizan en una máquina apropiada a través de un tamiz de 1,5 mm de ancho de malla y se mezclan con la cantidad restante de estearato magnésico. Este granulado se prensa en una máquina de fabricación de tabletas para que adquiera la forma deseada.

peso del núcleo:	230 mg
cuño:	9 mm, abovedado

Los núcleos de gragea así preparados se recubren con una película, formada sustancialmente por la hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas recubiertas acabadas se abrillantan con cera de abejas.

Peso de la gragea: 245 mg.

ES 2 301 996 T3

Ejemplo 3

Tabletas con 100 mg de sustancia activa

Composición

1 tableta contiene:

sustancia activa	100,0 mg
lactosa	80,0 mg
almidón de maíz	34,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato magnésico	2,0 mg
	<u>220,0 mg</u>

Proceso de fabricación

Se mezclan la sustancia activa, la lactosa y el almidón y se humedecen de forma homogénea con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de tamizar la masa húmeda (ancho de malla: 2,0 mm) y secarla a 50°C en una estufa dividida en estantes se tamiza otra vez (ancho de malla: 1,5 mm) y se le añade el lubricante. La mezcla lista para el prensado se procesa para obtener las tabletas.

Peso de una tableta: 220 mg.

Diámetro: 10 mm, doble plano, con faceta en ambas caras y ranura parcial en una de las caras.

Ejemplo 4

Tabletas con 150 mg de sustancia activa

Composición

1 tableta contiene:

sustancia activa	150,0 mg
lactosa en polvo	89,0 mg
almidón de maíz	40,0 mg
ácido silícico coloidal	10,0 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
estearato magnésico	1,0 mg
	<u>300,0 mg</u>

Fabricación

La sustancia activa, mezclada con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico, se humedece con una solución acuosa de polivinilpirrolidona al 20% y se pasa a través de un tamiz de ancho de malla 1,5 mm.

El granulado secado a 45°C se pasa otra vez por el mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato magnésico. Con esta mezcla se fabrican tabletas por prensado.

Peso de una tableta: 300 mg.

Cuño: 10 mm, plano.

ES 2 301 996 T3

Ejemplo 5

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa

5	1 cápsula contiene:	
	sustancia activa	150,0 mg
	almidón de maíz secado	aprox. 180,0 mg
10	lactosa en polvo	aprox. 87,0 mg
	estearato magnésico	3,0 mg
		aprox. 420,0 mg

15 *Fabricación*

Se mezcla la sustancia activa con los adyuvantes, se pasa por un tamiz de 0,75 mm de ancho de malla y se mezcla de forma homogénea en un aparato apropiado.

20 La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

Contenido de una cápsula: aprox. 320 mg.

25 Cápsula: cápsula de gelatina dura de tamaño 1.

Ejemplo 6

30 *Supositorios con 150 mg de sustancia activa*

1 supositorio contiene:

	sustancia activa	150,0 mg
35	polietilenglicol 1500	550,0 mg
	polietilenglicol 6000	460,0 mg
	monoestearato de polioxietileno-sorbita	840,0 mg
		2000,0 mg

40

Fabricación

45 Después de fundir la masa de los supositorios se reparte la sustancia de forma homogénea y se vierte la masa fundida en moldes preenfriados.

Ejemplo 7

50 *Suspensión con 50 mg de sustancia activa*

100 ml de suspensión contienen:

	sustancia activa	1,00 g
55	carboximetilcelulosa, sal Na	0,10 g
	p-hidroxibenzoato de metilo	0,05 g
	p-hidroxibenzoato de propilo	0,01 g
	azúcar de caña	10,00 g
60	glicerina	5,00 g
	solución de sorbita al 70%	20,00 g
	aroma	0,30 g
	agua dest.	hasta 100 ml

65

ES 2 301 996 T3

Fabricación

5 Se calienta el agua destilada a 70°C. Se disuelven en ella con agitación el p-hidroxibenzoato de metilo y el de propilo así como la glicerina y la carboximetilcelulosa, sal sódica. Se enfría a temperatura ambiente y se añade con agitación la sustancia activa, dispersándola de forma homogénea. Después de añadir y disolver el azúcar, la solución de sorbita y el aroma, se somete la suspensión a vacío con agitación para eliminar el aire ocluido.

5 ml de suspensión contienen 50 mg de sustancia activa.

10 Ejemplo 8

Viales con 10 mg de sustancia activa

15 *Composición*

sustancia activa	10,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 n	cantidad suf.
20 agua bidest.	hasta 2,0 ml

Fabricación

25 Se disuelve la sustancia activa en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se le añade sal común hasta que sea isotónica, se filtra en condiciones estériles y se envasa en viales de 2 ml.

Ejemplo 9

30 *Viales con 50 mg de sustancia activa*

Composición

35 sustancia activa	50,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 n	cantidad suf.
agua bidest.	hasta 10,0 ml

40 *Fabricación*

Se disuelve la sustancia activa en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se le añade sal común hasta que sea isotónica, se filtra en condiciones estériles y se envasa en viales de 10 ml.

45

50

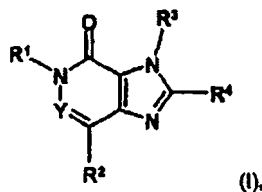
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



en la que

R^1 es un grupo alquilo C_{1-3} sustituido por un grupo R_a , en el que

R_a es un grupo 3,4-dihidro-quinolinilo, 3,4-dihidro-isoquinolinilo, 1,4-dihidroquinazolinilo, 3,4-dihidro-quinazolinilo, 1H-benzo[d][1,2]oxazinilo, 4H-benzo[e][1,3]oxazinilo, 4H-benzo[d][1,3]oxazinilo o 2H-benzo[1,4]oxazinilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y en la parte heterociclilo un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo carbonilo,

un grupo 4H-benzo[e][1,3]tiazinilo, 4H-benzo[d][1,3]tiazinilo o 2H-benzo[1,4]tiazinilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y en la parte heterociclilo un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo carbonilo y además el átomo de azufre puede estar sustituido por un grupo sulfinilo o sulfonilo,

un grupo 2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazinilo o 2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazinilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno,

un grupo 2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepinilo o 5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepinilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y en la parte heterociclilo un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo carbonilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepinilo o 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-oxazepinilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y en la parte heterociclilo un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo carbonilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]tiazepinilo o 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]-tiazepinilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y en la parte heterociclilo un grupo metileno puede estar sustituido por un grupo carbonilo y el átomo de azufre puede estar sustituido por un grupo sulfinilo o sulfonilo,

un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepinilo, en el que

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno,

un grupo 11H-dibenzo[b,e]azepinilo o 5H-dibenzo[a,d]cicloheptenilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y el grupo metileno de la parte heterociclilo puede estar sustituido por un átomo de oxígeno o de azufre, un grupo carbonilo, sulfinilo o sulfonilo o por un grupo imino sustituido por R_x , en el que

R_x es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , arilo, aril-alquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{2-4} , (alquiloxi C_{1-3})-alquilo C_{2-4} , (cicloalquiloxi C_{3-6})-alquilo C_{2-4} , amino-alquilo C_{2-4} , (alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{2-4} , di(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{2-4} , (alquil C_{1-3})-carbonilo, (alquiloxi C_{1-3})-carbonilo, (alquiloxi C_{1-3})-carbonil-alquilo C_{1-3} , arilcarbonilo, (alquil C_{1-3})-sulfonilo o aril-sulfonilo,

ES 2 301 996 T3

un grupo fenantridinilo, en el que

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno, y

5 un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridinilo, 1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridinilo, 2,3-dihidro-1H-4-aza-ciclopenta [a]naftilo o un grupo 8,9,10,11-tetrahidro-7H-6-aza-ciclohepta[a]naftilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar en cada caso sustituidos por un átomo de nitrógeno y uno o dos grupos metileno pueden estar sustituidos en cada caso por un átomo de oxígeno o un grupo carbonilo, pero en el caso de que dos grupos metileno se hayan sustituido en cada caso por un átomo de oxígeno, entonces los átomos de oxígeno tendrán que estar separados entre sí por lo menos por dos unidades metileno,

un grupo fenantrenilo, en el que

15 en cada caso de uno a tres grupos metino de la posición de 1 a 4 y de 5 a 8 pueden estar sustituidos en cada caso por un átomo de nitrógeno,

un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-fenantrenilo o un grupo 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidrofenantrenilo, en los que

20 en cada caso uno o dos grupos metileno de la posición de 1 a 4 y de 5 a 8 pueden estar sustituidos en cada caso por un átomo de oxígeno o por un grupo carbonilo, pero en el caso de que dos grupos metileno se hayan sustituido en cada caso por un átomo de oxígeno, entonces los átomos de oxígeno tendrán que estar separados entre sí por lo menos por dos unidades metileno,

25 un grupo 5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepinilo, tieno[3,2-b][1,4]benzoxazepinilo, 5H-dibenzo[d,f][1,3]diazepinilo o un grupo 5-oxa-7-aza-dibenzo[a,c]-cicloheptenilo, en los que en cada caso

en la parte benzo de uno a tres grupos metino pueden estar sustituidos en cada caso por un átomo de nitrógeno,

30 un grupo nafto[1,2-d]oxazolilo, nafto[2,1-d]oxazolilo, nafto[1,2-d]tiazolilo, nafto[2,1-d]tiazolilo, nafto[1,2-d]imidazolilo, nafto[1,2-b]furanilo o nafto[2,1-b]furanilo, en los que en cada caso

en la parte naftilo de uno a tres grupos metino pueden estar sustituidos en cada caso por un átomo de nitrógeno,

o un grupo furo[3,2-c]isoquinolinilo, pirazolo[1,5-c]quinazolinilo o 1H-pirimidinilo,

35 dichos grupos metileno y metino de los restos R_a mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por los grupos de R^{10} a R^{13} y además por un grupo alquilo C_{1-3} y los grupos imino de los restos R_a mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por los restos R_x definidos anteriormente y

40 R^{10} es un átomo de hidrógeno,

un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo alquilo C_{1-4} , hidroxilo o alquiloxi C_{1-4} ,

45 un grupo nitro, amino, (alquil C_{1-3})-amino, di(alquil C_{1-3})-amino, ciano-(alquil C_{1-3})-amino, N-(ciano-alquil C_{1-3})-N-(alquil C_{1-3})-amino, (alquiloxi C_{1-3})-carbonil-(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-ilo,

50 un grupo (alquil C_{1-3})-carbonilamino, arilcarbonilamino, aril-(alquil C_{1-3})-carbonilamino, (alquiloxi C_{1-3})-carbonilamino, aminocarbonilamino, (alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino, di(alquil C_{1-3})-aminocarbonilamino, pirrolidin-1-il-carbonilamino, piperidin-1-il-carbonilamino, morfolin-4-il-carbonilamino, piperazin-1-il-carbonilamino o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-carbonilamino, (alquil C_{1-3})-sulfonilamino, bis-((alquil C_{1-3})-sulfonil)-amino, aminosulfonilamino, (alquil C_{1-3})-amino-sulfonilamino, di(alquil C_{1-3})-amino-sulfonilamino, pirrolidin-1-il-sulfonilamino, piperidin-1-il-sulfonilamino, morfolin-4-il-sulfonilamino, piperazin-1-il-sulfonilamino o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-sulfonilamino, (alquil C_{1-3} -amino)tiocarbonilamino, ((alquiloxi C_{1-3})-carbonilamino)carbonilamino, arilsulfonilamino o aril-(alquil C_{1-3})-sulfonilamino,

60 un grupo N-(alquil C_{1-3})-(alquil C_{1-3})-carbonilamino, N-(alquil C_{1-3})-arilcarbonilamino, N-(alquil C_{1-3})-aril-(alquil C_{1-3})-carbonilamino, N-(alquil C_{1-3})-(alquiloxi C_{1-3})-carbonilamino, N-(aminocarbonil)-(alquil C_{1-3})-amino, N-((alquil C_{1-3})-aminocarbonil)-(alquil C_{1-3})-amino, N-[di-(C_{1-3} -alquil)aminocarbonil]-(alquil C_{1-3})-amino, N-(alquil C_{1-3})-(alquil C_{1-3})-sulfonilamino, N-(alquil C_{1-3})-arilsulfonilamino, o N-(alquil C_{1-3})-aril-(alquil C_{1-3})-sulfonilamino,

65 un grupo 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2,4-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo o 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo, en el que el átomo de nitrógeno de la posición 3 puede estar sustituido en cada caso por un grupo metilo o etilo,

ES 2 301 996 T3

un grupo ciano, carboxi, (alquiloxi C_{1-3})-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, di(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, piperidin-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, piperazin-1-il-carbonilo o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-carbonilo,

un grupo (alquil C_{1-3})-carbonilo o un grupo arilcarbonilo,

un grupo carboxi-alquilo C_{1-3} , (alquiloxi C_{1-3})-carbonil-alquilo C_{1-3} , ciano-alquilo C_{1-3} , aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , (alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , pirrolidin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3} , piperidin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3} , morfolin-4-il-carbonil-alquilo C_{1-3} , piperazin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3} o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C_{1-3} ,

un grupo carboxi-alquiloxi C_{1-3} , (alquiloxi C_{1-3})-carbonil-alquiloxi C_{1-3} , ciano-alquiloxi C_{1-3} , aminocarbonil-alquiloxi C_{1-3} , (alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquiloxi C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})-aminocarbonil-alquiloxi C_{1-3} , pirrolidin-1-il-carbonil-alquiloxi C_{1-3} , piperidin-1-il-carbonil-alquiloxi C_{1-3} , morfolin-4-il-carbonil-alquiloxi C_{1-3} , piperazin-1-il-carbonil- C_{1-3} -alquiloxi o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-carbonil-alquiloxi C_{1-3} ,

un grupo hidroxialquilo C_{1-3} , (alquiloxi C_{1-3})-alquilo C_{1-3} , amino-alquilo C_{1-3} , (alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} , pirrolidin-1-il-alquilo C_{1-3} , piperidin-1-il-alquilo C_{1-3} , morfolin-4-il-alquilo C_{1-3} , piperazin-1-il-alquilo C_{1-3} o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-alquilo C_{1-3} ,

un grupo hidroxialquiloxi C_{1-3} , (alquiloxi C_{1-3})-alquiloxi C_{1-3} , (alquil C_{1-3})-sulfanil-alquiloxi C_{1-3} , (alquil C_{1-3})-sulfinil-alquiloxi C_{1-3} , (alquil C_{1-3})-sulfonil-alquiloxi C_{1-3} , amino-alquiloxi C_{1-3} , (alquil C_{1-3})-amino-alquiloxi C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})-amino-alquiloxi C_{1-3} , pirrolidin-1-il-alquiloxi C_{1-3} , piperidin-1-il-alquiloxi C_{1-3} , morfolin-4-il-alquiloxi C_{1-3} , piperazin-1-il-alquiloxi C_{1-3} -alquiloxi o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-alquiloxi C_{1-3} ,

un grupo mercapto, (alquil C_{1-3})-sulfanilo, (alquil C_{1-3})-sulfinilo, (alquil C_{1-3})-sulfonilo, (alquil C_{1-3})-sulfonilo, arilsulfonilo, trifluormetilsulfanilo, trifluormetilsulfinilo o trifluormetilsulfonilo,

un grupo sulfo, aminosulfonilo, (alquil C_{1-3})-aminosulfonilo, di(alquil C_{1-3})-aminosulfonilo, pirrolidin-1-il-sulfonilo, piperidin-1-il-sulfonilo, morfolin-4-il-sulfonilo, piperazin-1-il-sulfonilo o 4-(alquil C_{1-3})-piperazin-1-il-sulfonilo,

un grupo metilo o metoxi sustituido por 1-3 átomos de flúor,

un grupo etilo o etoxi sustituido por 1-5 átomos de flúor,

un grupo alqueno C_{2-4} o alquino C_{2-4} ,

un grupo alqueno C_{3-4} o alquino C_{3-4} ,

un grupo cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquiloxi C_{3-6} ,

un grupo (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} o (cicloalquil C_{3-6})-alquiloxi C_{1-3} o

un grupo arilo, arilo, aril-alquilo C_{1-3} o aril-alquiloxi C_{1-3} ,

R^{11} y R^{12} , que pueden ser iguales o diferentes, son en cada caso un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo alquilo C_{1-3} , trifluormetilo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-3} o ciano, o

R^{11} junto con R^{12} , en el supuesto de que estén unidos a átomos de carbono contiguos, pueden ser un grupo metilendioxi, difluormetilendioxi, etilendioxi o un grupo alqueno C_{3-5} lineal y

R^{13} es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo trifluormetilo, alquilo C_{1-3} o alquiloxi C_{1-3} ,

R^2 es un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro,

un grupo alquilo C_{1-6} ,

un grupo alqueno C_{2-4} ,

un grupo alquino C_{3-4} ,

un grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

un grupo (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} ,

un grupo tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahydropiran-3-ilo, tetrahydropiran-4-ilo, tetrahydrofuranilmetilo o tetrahydropiranilmetilo,

un grupo arilo,

un grupo aril-alquilo C_{1-4} ,

un grupo aril-alquenilo C_{2-3} ,

un grupo arilcarbonilo,

un grupo arilcarbonil-alquilo C_{1-2} ,

un grupo heteroarilo,

un grupo heteroaril-alquilo C_{1-3} ,

un grupo furanilcarbonilo, tienilcarbonilo, tiazolilcarbonilo o piridilcarbonilo,

un grupo furanilcarbonilmetilo, tienilcarbonilmetilo, tiazolilcarbonilmetilo o piridilcarbonilmetilo,

un grupo (alquil C_{1-4})-carbonilo,

un grupo (alquil C_{1-4})-carbonil-alquilo C_{1-2} ,

un grupo (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo,

un grupo (cicloalquil C_{3-6})-carbonil-alquilo C_{1-2} ,

un grupo aril-A o aril-A-alquilo C_{1-3} , dicho A es un átomo de oxígeno o de azufre, un grupo imino, (alquil C_{1-3})-imino, sulfinilo o sulfonilo,

un grupo R_b , dicho

R_b es un grupo ciano, carboxi, (alquiloxi C_{1-3})-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C_{1-3})-amino-carbonilo, di (alquil C_{1-3})-amino-carbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, 4-etilpiperazin-1-ilcarbonilo, hidroxilo, mercapto, alquiloxi C_{1-3} , (alquil C_{1-3})-sulfenilo, (alquil C_{1-3})-sulfinilo, (alquil C_{1-3})-sulfonilo, amino, (alquil C_{1-3})-amino, di(alquil C_{1-3})-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo o 4-etil-piperazin-1-ilo, o

un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por un grupo R_b , dicho R_b tiene el significado definido anteriormente,

Y es un átomo de nitrógeno o un grupo de la fórmula $C-R^5$,

dicho R^5 tiene el significado de R^2 y en cada caso uno de los dos restos R^2 y R^5 tiene que ser un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ,

R^3 es un grupo alquilo C_{3-8} ,

un grupo alquilo C_{1-3} sustituido por un grupo R_c , dicho

R_c es un grupo cicloalquilo C_{3-7} eventualmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ,

un grupo cicloalquenilo C_{5-7} eventualmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C_{1-3} ,

un grupo arilo o

un grupo furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo o pirazinilo, dichos restos heterocíclicos recién mencionados pueden estar sustituidos en cada caso por uno o dos grupos alquilo C_{1-3} o por un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o por un grupo trifluorometilo, ciano o alquiloxi C_{1-3} ,

un grupo alquenilo C_{3-8} ,

un grupo alquenilo C_{3-6} sustituido por un átomo de flúor, cloro o bromo o por un grupo trifluorometilo,

un grupo alquinilo C_{3-8} ,

un grupo arilo o

un grupo aril-alquenilo C_{2-4} ,

y

ES 2 301 996 T3

- R⁴ es un grupo azetidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, que está sustituido en la posición 3 por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o un grupo di(alquil C₁₋₃)-amino y puede estar sustituido además por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,
- 5 un grupo piperidin-1-ilo o hexahidroazepin-1-ilo, que está sustituido en la posición 3 o en la posición 4 por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o un di(alquil C₁₋₃)-amino y puede estar sustituido además por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,
- 10 un grupo 3-amino-piperidin-1-ilo, en el que la parte piperidin-1-ilo está sustituida además por un grupo aminocarbonilo, (alquil C₁₋₂)-aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₂)-aminocarbonilo, pirrolidin-1-il-carbonilo, (2-ciano-pirrolidin-1-il)-carbonilo, tiazolidin-3-il-carbonilo, (4-cianotiazolidin-3-il)carbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo o morfolin-4-ilcarbonilo,
- 15 un grupo 3-amino-piperidin-1-ilo, en el que la parte piperidin-1-ilo está sustituida además en la posición 4 o en la posición 5 por un grupo hidroxilo o metoxi,
- un grupo 3-amino-piperidin-1-ilo, en el que el grupo metileno de la posición 2 o de la posición 6 está sustituido por un grupo carbonilo,
- 20 un grupo piperidin-1-ilo o hexahidroazepin-1-ilo sustituido en la posición 3 por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino, en los que en cada caso dos átomos de hidrógeno del esqueleto carbonado del grupo piperidin-1-ilo o hexahidroazepin-1-ilo se han sustituido por un puente alquilenos de cadena lineal, este puente contiene de 2 a 5 átomos de carbono, en el caso de que los dos átomos de hidrógeno se hallen sobre el mismo átomo de carbono, o contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en el caso de que los átomos de hidrógeno se hallen en átomos de carbono contiguos, o contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en el caso de que los átomos de hidrógeno se hallen en átomos de carbono, separados por un átomo, contiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el caso de que los dos átomos de hidrógeno se hallen en átomos de carbono, que están separados por dos átomos,
- 25 un grupo azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o hexahidroazepin-1-ilo, que está sustituido por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ o un grupo di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,
- 30 un grupo piperazin-1-ilo o [1,4]diazepan-1-ilo eventualmente sustituido en su esqueleto carbonado por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,
- 35 un grupo 3-imino-piperazin-1-ilo, 3-imino-[1,4]diazepan-1-ilo o 5-imino-[1,4]diazepan-1-ilo eventualmente sustituido en su esqueleto carbonado por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,
- un grupo [1,4]diazepan-1-ilo (que en la posición 6 está sustituido por un grupo amino), eventualmente sustituido por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,
- 40 un grupo cicloalquilo C₃₋₇, que está sustituido por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino,
- un grupo cicloalquilo C₃₋₇, que está sustituido por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ o un grupo di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,
- 45 un grupo (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₂, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino,
- un grupo (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₂, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ o un grupo di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,
- 50 un grupo (cicloalquil C₃₋₇)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino, en tal caso los dos átomos de nitrógeno de la parte cicloalquilo están separados por lo menos por dos átomos de carbono,
- 55 un grupo N-(cicloalquil C₃₋₇)-N-(alquil C₁₋₃)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino, en tal caso los dos átomos de nitrógeno de la parte cicloalquilo están separados por lo menos por dos átomos de carbono,
- un grupo (cicloalquil C₃₋₇)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ o un grupo di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,
- 60 un grupo N-(cicloalquil C₃₋₇)-N-(alquil C₁₋₃)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ o un grupo di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,
- un grupo (cicloalquil C₃₋₇)-(alquil C₁₋₂)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino,
- 65 un grupo N-(cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₂)-N-(alquil C₁₋₂)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino,

un grupo (cicloalquil C₃₋₇)-(alquil C₁₋₂)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ o un grupo di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,

un grupo N-(cicloalquil C₃₋₇-alquil C₁₋₂)-N-(alquil C₁₋₂)-amino, en el que la parte cicloalquilo está sustituida por un grupo amino-alquilo C₁₋₃, (alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ o un grupo di(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃,

un grupo R¹⁹-(alquil C₂₋₄)-amino, en el que R¹⁹ está separada por lo menos por dos átomos de carbono del átomo de nitrógeno de la parte (alquil C₂₋₄)-amino y

R¹⁹ es un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino,

un grupo R¹⁹-(alquil C₂₋₄)-amino, en el que el átomo de nitrógeno de la parte (alquil C₂₋₄)-amino está sustituida por un grupo alquilo C₁₋₃ y R¹⁹ está separado por lo menos por dos átomos de carbono del átomo de nitrógeno de la parte (alquil C₂₋₄)-amino, dicho R¹⁹ tiene el significado definido anteriormente,

un grupo amino sustituido por un resto R²⁰, en el que

R²⁰ es un grupo azetidin-3-ilo, azetidin-2-ilmetilo, azetidin-3-ilmetilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo o piperidin-4-ilmetilo, dichos restos mencionados para R²⁰ pueden estar sustituidos en cada caso por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,

un grupo amino sustituido por el resto R²⁰ y un grupo alquilo C₁₋₃, dicho R²⁰ tiene el significado definido anteriormente, los restos mencionados para R²⁰ pueden estar sustituidos en cada caso por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,

un grupo R¹⁹-alquilo C₃₋₄, en el que la parte alquilo C₃₋₄ es lineal y además puede estar sustituida por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃, dicho R¹⁹ tiene el significado definido anteriormente,

un grupo 3-amino-2-oxo-piperidin-5-ilo o 3-amino-2-oxo-1-metil-piperidin-5-ilo, un grupo pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, hexahidroazepin-3-ilo o hexahidroazepin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 por un grupo amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino, o

un grupo azetidin-2-il-alquilo C₁₋₂, azetidin-3-il-alquilo C₁₋₂, pirrolidin-2-il-alquilo C₁₋₂, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-3-il-alquilo C₁₋₂, piperidin-2-il-alquilo C₁₋₂, piperidin-3-ilo, piperidin-3-il-alquilo C₁₋₂, piperidin-4-ilo o piperidin-4-il-alquilo C₁₋₂, los grupos recién mencionados pueden estar sustituidos en cada caso por uno o dos grupos alquilo C₁₋₃,

se entiende por los grupos arilo aludidos en la definición de los restos antes mencionados a los restos fenilo y naftilo, que pueden estar mono- o disustituidos por R_h, dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y R_h es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo trifluormetilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, amino-sulfonilo, metilsulfonilo, acetilamino, metilsulfonilamino, alquilo C₁₋₃, ciclopropilo, etenilo, etinilo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₃, difluormetoxi o trifluormetoxi,

se debe entender por heteroarilo mencionado en la definición de los restos antes aludidos un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, piridilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo,

o un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo o piridilo, en el que uno o dos grupos metino se han sustituido por átomos de nitrógeno,

o un grupo indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo, en el que de uno a tres grupos metino se han sustituido por átomos de nitrógeno,

y los heteroarilos antes citados pueden estar mono- o disustituidos por R_h, dichos sustituyentes pueden ser iguales o distintos y R_h tiene el significado definido anteriormente,

y, si no se dice otra cosa, los restos alquilo, alquenilo y alquinilo antes citados pueden ser lineales o ramificados,

y los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones pueden estar total o parcialmente sustituidos por átomos de flúor,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas, sus sales y sus profármacos; dichos restos carboxi mencionados en los restos aludidos anteriormente están sustituidos por un grupo que “*in vivo*” puede convertirse en un resto carboxi o por un resto cargado negativamente en condiciones fisiológicas, o bien los grupos amino e imino mencionados anteriormente en los restos aludidos antes están sustituidos por un resto que “*in vivo*” puede eliminarse.

2. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que

R¹ es un grupo metilo sustituido por un grupo R_a, en el que

R_a significa un grupo 3,4-dihidro-quinolinilo,

un grupo 3,4-dihidro-isoquinolinilo,

un grupo 1,4-dihidro-quinazolinilo o 4-oxo-1,4-dihidro-quinazolinilo,

un grupo 3,4-dihidro-quinazolinilo o 4-oxo-3,4-dihidro-quinazolinilo,

un grupo 1H-benzo[d][1,2]oxazinilo o 1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazinilo,

un grupo 4H-benzo[e][1,3]oxazinilo o 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazinilo,

un grupo 4H-benzo[d][1,3]oxazinilo o 4-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazinilo,

un grupo 2H-benzo[1,4]oxazinilo o 2-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinilo,

un grupo 4H-benzo[e][1,3]tiazinilo o 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]tiazinilo,

un grupo 4H-benzo[d][1,3]tiazinilo o 2H-benzo[1,4]tiazinilo,

un grupo 2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazinilo o 2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazinilo,

un grupo 2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepinilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepinilo,

un grupo 4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepinilo o 4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepinilo,

un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepinilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepinilo o 2,3-dihidro-benzo[b](1,4)-oxazepinilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]tiazepinilo o 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-tiazepinilo,

un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepinilo,

un grupo 11H-dibenzo[b,e]azepinilo o 11-oxo-11H-dibenzo(b,e)azepinilo,

un grupo 11H-benzo[e]pirido[3,2-b]azepinilo o un grupo 5H-1,9,10-triaza-dibenzo[a,d]cicloheptenilo,

un grupo 5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepinilo o dibenzo[b,f][1,4]oxazepinilo,

un grupo dibenzo[b,f][1,4]tiazepinilo, 5-oxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepinilo o 5,5-dioxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepinilo,

un grupo 5H-dibenzo[a,d]cicloheptenilo o 5H-dibenzo[b,f]azepinilo,

un grupo fenantridinilo, benzo[c][1,5]naftiridinilo, benzo[h][1,6]naftiridinilo, benzo[c][1,8]naftiridinilo, benzo[f][1,7]naftiridinilo o 1,5,9-triaza-fenantrenilo,

un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridinilo, 1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-fenantridinilo, 2,3-dihidro-1H-4-aza-ciclopenta[a]naftilo o 8,9,10,11-tetrahidro-7H-6-aza-ciclohepta[a]naftilo,

un grupo 2,3-dihidro-1H-4-oxa-10-aza-fenantrenilo o 1-oxo-2,3-dihidro-1H-4-oxa-10-aza-fenantrenilo,

un grupo fenantrenilo, benzo[h]quinolinilo, benzo[f]quinolinilo o benzo[f]quinoxalinilo,

un grupo 5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepinilo, tieno[3,2-b][1,4]benzoxazepinilo, 5H-dibenzo[d,f][1,3]diazepinilo o 5-oxa-7-aza-dibenzo[a,c]-cicloheptenilo,

un grupo nafto[1,2-d]oxazolilo, nafto[2,1-d]oxazolilo, nafto[1,2-d]tiazolilo, nafto[2,1-d]tiazolilo, nafto[1,2-d]imidazolilo, nafto[1,2-b]furanilo o nafto[2,1-b]furanilo, o

un grupo furo[3,2-c]isoquinolinilo, pirazolo[1,5-c]quinazolinilo o 1H-pirimidinilo,

dichos grupos benzo de los restos R_a mencionados anteriormente están sustituidos por los restos de R¹⁰ a R¹³ y las unidades alquileo de los restos R_a mencionados anteriormente pueden estar sustituidas por uno o dos átomos de flúor o por uno o dos restos alquilo C₁₋₃ o (alquiloxi C₁₋₃)-carbonilo y los grupos imino de los restos R_a mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por un grupo alquilo C₁₋₃ y

ES 2 301 996 T3

R¹⁰ significa un átomo de hidrógeno,
 un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,
 un grupo alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo,
 un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o ciclopropilo,
 un grupo nitro, amino, (alquil C₁₋₃)-amino o di(alquil C₁₋₃)-amino,
 un grupo (alquil C₁₋₃)-carbonilamino o (alquil C₁₋₃)-sulfonilamino,
 un grupo ciano, carboxi, (alquilo C₁₋₃)-carbonilo, aminocarbonilo, (alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo o di(alquil C₁₋₃)-aminocarbonilo,
 un grupo mercapto, (alquil C₁₋₃)-sulfanilo, (alquil C₁₋₃)-sulfinilo, (alquil C₁₋₃)-sulfonilo o aminosulfonilo o
 un grupo difluormetilo, trifluormetilo, difluormetoxi- o trifluormetoxi y

R¹¹, R¹² y R¹³, que pueden ser iguales o distintos, significan en cada caso un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, trifluormetilo o metoxi,

R² significa un átomo de hidrógeno o
 un grupo alquilo C₁₋₃, ciclopropilo, trifluormetilo, cianometilo o 2-cianoetilo,

Y es un átomo de nitrógeno o un grupo de la fórmula C-R⁵, dicho R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃,

R³ un grupo 2-buten-1-ilo o 3-metil-2-buten-1-ilo,
 un grupo 1-buten-1-ilo,
 un grupo 2-buten-1-ilo o
 un grupo 1-ciclopenten-1-ilmetilo
 y

R⁴ es un grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

y, si no se indica lo contrario, los grupos alquilo mencionados anteriormente pueden ser lineales o ramificados, sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Los compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 2, en los que

R¹ es un grupo metilo sustituido por un grupo R_a, dicho

R_a significa un grupo 3,4-dihidro-quinolin-2-ilo,
 un grupo 3,4-dihidro-isoquinolin-1-ilo,
 un grupo 1,4-dihidro-quinazolin-2-ilo o 4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-ilo,
 un grupo 3,4-dihidro-quinazolin-2-ilo o 4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilo,
 un grupo 1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-ilo o 1-oxo-1H-benzo[d][1,2]oxazin-4-ilo,
 un grupo 4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ilo o 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]oxazin-2-ilo,
 un grupo 4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilo o 4-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-ilo,
 un grupo 2H-benzo[1,4]oxazin-3-ilo o 2-oxo-2H-benzo[1,4]oxazin-3-ilo,
 un grupo 4H-benzo[e][1,3]tiazin-2-ilo o 4-oxo-4H-benzo[e][1,3]tiazin-2-ilo,
 un grupo 4H-benzo[d][1,3]tiazin-2-ilo o 2H-benzo[1,4]tiazin-3-ilo,

ES 2 301 996 T3

un grupo 2-oxo-2H-benzo[e][1,3]oxazin-4-ilo o 2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazin-4-ilo,
 un grupo 2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ilo o 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ilo,
 un grupo 4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-ilo o 4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-ilo,
 un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ilo,
 un grupo 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-ilo o 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-oxazepin-4-ilo,
 un grupo 2,3-dihidro-benzo[f][1,4]tiazepin-5-ilo o 2,3-dihidro-benzo[b][1,4]-tiazepin-4-ilo,
 un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-benzo[f][1,3,4]oxadiazepin-2-ilo,
 un grupo 11H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilo o 11-oxo-11H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilo,
 un grupo 11H-benzo[e]pirido[3,2-b]azepin-6-ilo o un grupo 5H-1,9,10-triazadibenzo[a,d]ciclohepten-11-ilo,
 un grupo 5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ilo o dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilo,
 un grupo dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 5-oxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo o 5,5-dioxo-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo,
 un grupo 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-10-ilo o 5H-dibenzo[b,f]azepin-10-ilo,
 un grupo fenantridin-6-ilo, benzo[c][1,5]naftiridin-6-ilo, benzo[h][1,6]naftiridin-5-ilo, benzo[c][1,8]naftiridin-6-ilo, benzo[f][1,7]naftiridin-5-ilo o 1,5,9-triaza-fenantren-10-ilo,
 un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridin-6-ilo, 1,2,3,4,4a,10b-hexahidrofenantridin-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-4-aza-ciclopenta[a]naft-5-ilo o 8,9,10,11-tetrahidro-7H-6-aza-ciclohepta[a]naft-5-ilo,
 un grupo 2,3-dihidro-1H-4-oxa-10-aza-fenantren-9-ilo o 1-oxo-2,3-dihidro-1H-4-oxa-10-aza-fenantren-9-ilo,
 un grupo fenantren-9-ilo, benzo[h]quinolin-6-ilo, benzo[f]quinolin-6-ilo o benzo[f]quinoxalin-6-ilo,
 un grupo 5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11-ilo, tieno[3,2-b][1,4]benzoxazepin-9-ilo, 5H-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-ilo o 5-oxa-7-aza-dibenzo[a,c]ciclohepten-6-ilo,
 un grupo nafto[1,2-d]oxazol-2-ilo, nafto[2,1-d]oxazol-2-ilo, nafto[1,2-d]tiazol-2-ilo, nafto[2,1-d]tiazol-2-ilo, nafto[1,2-d]imidazol-2-ilo, nafto[1,2-b]furan-2-ilo o nafto[2,1-b]furan-2-ilo, o
 un grupo furo[3,2-c]isoquinolin-5-ilo, pirazolo[1,5-c]quinazolin-5-ilo o 1H-pirimidin-2-ilo,

dichos grupos benzo de los restos R_a mencionados anteriormente están sustituidos por los grupos de R^{10} a R^{13} y las unidades alquileo de los restos R_a mencionados anteriormente pueden estar sustituidas por uno o dos átomos de flúor o por uno o dos metilos y los grupos imino de los restos R_a mencionados anteriormente pueden estar sustituidos por un grupo metilo y

R^{10} significa un átomo de hidrógeno,

un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo metilo o etilo,

un grupo hidroxilo, metoxi- o etoxi o

un grupo difluormetilo, trifluormetilo, difluormetoxi, o trifluormetoxi y

R^{11} , R^{12} y R^{13} , que pueden ser iguales o distintos, significan en cada caso un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo metilo, trifluormetilo o metoxi,

R^2 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo metilo, cianometilo, trifluormetilo, etilo, 2-ciano-etilo, propilo, ciclopropilo o isopropilo,

Y es un átomo de nitrógeno o un grupo de la fórmula $C-R^5$, dicho R^5 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo,

ES 2 301 996 T3

R³ significa un grupo 2-buten-1-ilo o 3-metil-2-buten-1-ilo,
un grupo 1-buten-1-ilo,
un grupo 2-butin-1-ilo o
un grupo 1-ciclopenten-1-ilmetilo

y

R⁴ significa un grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),
sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

4. Los compuestos de la fórmula general I, según la reivindicación 1, en los que

R¹ significa un grupo 4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilmetilo,
un grupo dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilmetilo,
un grupo fenantridin-6-ilmetilo,
un grupo fenantren-9-ilmetilo o
un grupo nafto[1,2-d]oxazol-2-ilmetilo o nafto[2,1-d]oxazol-2-ilmetilo,

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

Y es un átomo de nitrógeno,

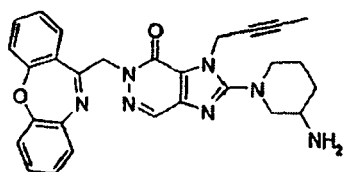
R³ es un grupo 2-butin-1-ilo y

R⁴ es un grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

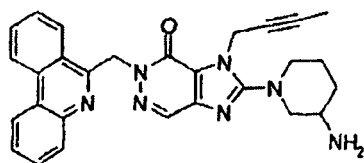
sus tautómeros, enantiómeros, diastereómeros, sus mezclas y sus sales.

5. Los compuestos de la fórmula general I, según la reivindicación 1:

(1) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

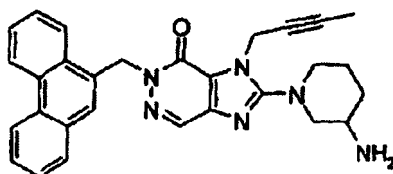


(2) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(fenantridin-6-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona

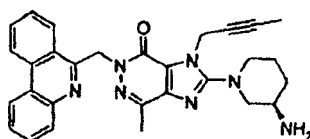


ES 2 301 996 T3

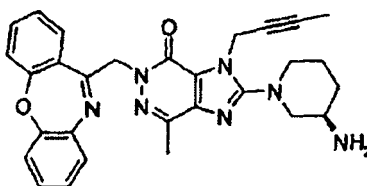
(3) 2-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(fenantren-9-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



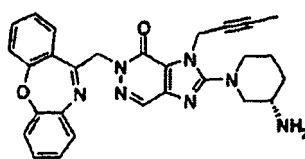
(4) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(fenantridin-6-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



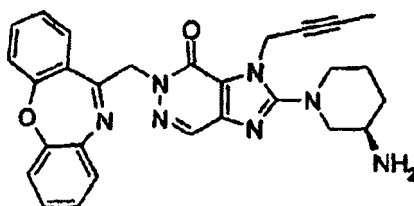
(5) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-7-metil-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



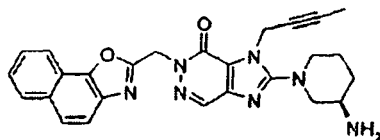
(6) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



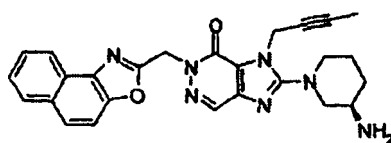
(7) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



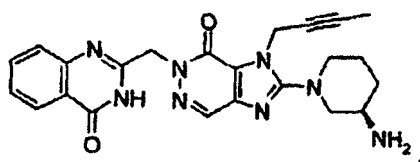
(8) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[2,1-d]oxazol-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



(9) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(nafto[1,2-d]oxazol-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



(10) 2-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-3-(2-butin-1-il)-5-[(4-oxo-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3,5-dihidro-imidazo[4,5-d]piridazin-4-ona



sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

6. Las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de las reivindicaciones de 1 a 5 obtenidas por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos.

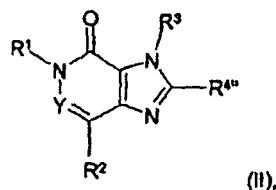
7. Medicamentos que contienen un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones de 1 a 5 o una sal según la reivindicación 6 eventualmente junto con uno o más vehículos y/o diluyentes inertes.

8. Uso de un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones de 1 a 6 para la fabricación de un medicamento, que es adecuado para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I o de tipo II, la artritis, la obesidad, el trasplante de injerto ajeno y la osteoporosis causada por la calcitonina.

9. Procedimiento para la fabricación de un medicamento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque por métodos no químicos se incorpora un compuesto según por lo menos una de las reivindicaciones de 1 a 5 o una sal según la reivindicación 6 en un o más vehículos y/o diluyentes inertes.

10. Procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones de 1 a 6, **caracterizado** por

a) se desprotege un compuesto de la fórmula general



en la que R^1 , R^2 , Y y R^3 tienen los significados definidos en la introducción y

$R^{4'}$ es uno de los grupos mencionados antes para R^4 , que contienen un grupo imino, amino o alquilamino, dicho grupo imino, amino o alquilamino está sustituido por un grupo protector, y,

ES 2 301 996 T3

si se desea, se elimina un resto protector empleado para proteger a los grupos reactivos durante las reacciones, y/o se separa en sus estereoisómeros un compuesto de la fórmula general I así obtenido y/o

5 se convierte un compuesto así obtenido de la fórmula general I en sus sales, en especial en sus sales fisiológicamente compatibles con vistas a la aplicación farmacéutica, obtenidas por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65